

Aus Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Matthias Schneider

**Evaluation eines Zusammenhangs von Erwartungshaltung und Therapieergebnis
bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Argyri Dimitriou

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Franz

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Pilotstudie ist die prospektive Evaluation eines möglichen Zusammenhangs zwischen Erwartungshaltung und Therapieansprechen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA). Dabei wurde der Aktivitätsscore DAS28 als Outcome gewählt.

Die vorliegende explorative Studie greift eine Idee auf, die erstmalig im Rahmen der BeSt-Studie 2007 bei einer Umfrage der 508 Studienteilnehmer zu Therapiepräferenzen retrospektiv untersucht wurde. Kernaussagen waren, dass die Mehrheit der Patienten trotz ähnlicher Therapieergebnisse, primär eine Biologikatherapie gewählt hätte, während sich die Hälfte der Patienten in Gruppe 3 (initiale Cortisontherapie) ablehnend gegenüber der Hochdosis-Cortison-Therapie äußerte.

In unsere Studie wurden 100 Patienten mit RA und bevorstehender Therapieumstellung aus zwei rheumatologischen Kliniken in Nordrhein Westfalen (NRW) rekrutiert (Klinikum Duisburg, St. Josef Krankenhaus Wuppertal). Die Patienten wurden zum Einschlusszeitpunkt zu ihren Erwartungen an die krankheitsmodifizierende Therapie (FE-Fragebogen), sowie mittels standardisierten validierten Fragebögen zu RA Wissen, Lebensqualität, Therapieadhärenz und Coping (Arthritis Knowledge Questionnaire, SF-36, BMQ und FSS) befragt. Nach vier Monaten wurden die DAS28-Änderung und die EULAR *Response* erfasst.

Die standardisierten Fragebögen wurden mittels R ausgewertet. Zum Einschlusszeitpunkt wurde eine Korrelationsanalyse der Variablen durchgeführt. Die erklärenden Faktoren bei der DAS-Änderung (diffDAS) wurden identifiziert und anhand von Random Forests in das Prädiktionsmodell sukzessive integriert.

Von den 99 auswertbaren Patienten waren 74 weiblich und das mediane Alter betrug 62 Jahre IQR (53.5; 70). In der Studienpopulation waren 72 Pat. RF positiv und 75 ACPA positiv. Nach vier Monaten zeigten 51.5% eine gute, 21.2% eine mäßige und 27.3% eine schlechte *Response* nach EULAR Kriterien.

Das Prädiktionsmodell nach Random Forests identifizierte die Erwartung einer schnellen Linderung durch die Therapie ($p=0,004$) und die Empfindsamkeit (Sensitivität) gegenüber Medikamenten ($p=0,013$) als Prädiktoren einer stärkeren Abnahme der individuellen Einschätzung der Gesamtsituation (als Teilkomponente des DAS28).

Längere Krankheitsdauer und höhere Schulbildung (für TJ: $p=0,001$ und $p=0,017$; für SJ: $p=0,001$ und $p=0,018$) sowie hohe CRP Werte zu Beginn und die CRP-Änderung zwischen Baseline und Followup waren mit einer signifikanten Abnahme der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke assoziiert (für TJ: $p=0,0007$; für SJ: $p=0,0034$).

Hauptprädiktor der CRP *Response* war ein initial hoher CRP-Wert ($p=0,001$).

Die DAS28- Abnahme wird am stärksten erklärt durch die Erwartung einer schnellen Beschwerdelinderung durch die Basistherapie und durch weniger Angst vor Nebenwirkungen. Die Kenntnisnahme dieser Einflussgrößen könnte dem behandelnden Rheumatologen dabei helfen, das Therapieansprechen kritisch zu überprüfen und den DMARD Einsatz zu optimieren.

Abstract

Association of patients' treatment expectations and outcome in patients with rheumatoid arthritis (RA).

The objective of this pilot study is to evaluate a potential association of patients' treatment expectations and treatment response in RA patients. We chose the disease activity score DAS28 as outcome parameter. This explorative study was inspired by a retrospective survey of 508 BeSt study participants in 2007 which evaluated their preferences for treatment. This survey demonstrated that despite equal outcomes the majority of RA patients would have preferred biological treatment and that half of the study participants treated with steroids would have rejected high-dose steroid therapy.

In our study 100 RA patients with upcoming treatment switch were enrolled from two rheumatology units in North Rhine-Westphalia (Municipal Hospital Duisburg, St. Josef Hospital Wuppertal). At baseline the participants were questioned on their treatment expectations (FE- questionnaire) and on their RA knowledge, quality of life, treatment adherence and coping by validated paper-based questionnaires (Arthritis Knowledge Questionnaire, SF-36, BMQ, PRSS). After four months the DAS28 change and the EULAR response were assessed. The validated questionnaires were analysed by the statistic program R. At baseline a correlation analysis of the variables was performed. The factors explaining the DAS-change (diff-DAS) were identified and were successively integrated into our predictive model by random forests.

Among the 99 evaluable patients, 74 were female and the median age was 62 years IQR (53.5; 70). In our study population 72 patients were RF positive and 75 were ACPA positive. After four months 51.5% achieved a good response, 21.2% a moderate response and 27.3% a non response according to the EULAR criteria. The prediction model with random forests identified the expectation of rapid relief by the treatment ($p=0,004$) and sensitivity towards medication ($p=0,013$) as predictors of stronger decrease of the patient global assessment (as a DAS28 component). Longer disease duration and higher educational level (for TJ: $p=0,001$ and $p=0,017$; for SJ: $p=0,001$ and $p=0,018$) as well as high CRP levels at baseline and the CRP change between baseline and followup were associated with a significant decrease of the swollen and tight joints (for TJ: $p=0,0007$; for SJ: $p=0,0034$). Main predictor of the CRP response was an initial high CRP level ($p=0,001$). The DAS28 decrease is mostly explained by the expectation of rapid symptom relief by the DMARD treatment and by less fear of side effects.

The acknowledgement of these impact factors may help rheumatologists to evaluate treatment response more carefully and to improve DMARD treatment.

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-cyclic citrullinierte Peptid Antikörper	HLA	Human Leucocyte Antigene
ACR	American College of Rheumatology	IDA	Index of Disease Activity
ANA	Antinukleäre Antikörper	IL	Interleukin
ARA	American Rheumatism Association	IQR	Interquartile Range
BeSt	Behandelstrategien	i.v.	intravenös
BMQ	Beliefs about Medicines Questionnaire	KI	Konfidenzintervall
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	MCP	Metacarpophalangeale
CDAI	Clinical Disease Activity Index	MRT	Magnetresonanztomografie
CMC	Carpometacarpale	MTP	Metatarsophalangeale
COBRA	Combinatie Therapie bij Rheumatoide Arthritis	Mtx	Methotrexat
CRP	C-reaktives Protein	NRW	Nordrhein Westfalen
DAS	Disease Activity Index	NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
DIP	Distales Interphalangeale	OR	Odds Ratio
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug	Pat.	Patientinnen und Patienten
bDMARD	biologic DMARD	PGA	Patient Global Assessment
sDMARD	synthetic DMARD	PIP	Proximales Interphalangeale
tsDMARD	targeted synthetic DMARD	PRO	Patient Reported Outcomes
ECU	Extensor Carpi Ulnaris	RA	Rheumatoide Arthritis
EQ-5D	Euro-Quality of life	RABBIT	RA: Beobachtung der Biologikatherapie Register
EULAR	European League Against Rheumatism	RCT	Randomised Controlled Trial
FE	Fragebogen zur Erwartungshaltung	RF	Rheumafaktor
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover	s.c.	subcutan
FSS	Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinsstruktionen	SD	Standardabweichung
HAQ	Health Assessment Questionnaire	SDAI	Simplified Disease Activity Index
		SF-36	Short Form 36
		SJ	Swollen joints
		TICORA	Tight Control for Rheumatoid Arthritis
		TJ	Tender joints
		VAS	Visuelle Analogskala
		vs.	versus

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 RHEUMATOIDE ARTHRITIS.....	1
1.2 RA PROGNOSE	6
1.3 RA THERAPIE UND THERAPIESTRATEGIEN	7
1.4 FAKTOREN, DIE DAS THERAPIEANSPRECHEN BESTIMMEN	14
1.4.1 KLINISCHE INFORMATION	14
1.4.2 PATIENT REPORTED OUTCOMES (PRO).....	16
1.5 ZIELE DER ARBEIT.....	17
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 STUDIENPOPULATION	18
2.2 AUSWAHL DER FRAGEBÖGEN UND BEFRAGUNG	18
2.2.1 SHORT-FORM-36 FRAGEBOGEN (SF-36)	20
2.2.2 DER FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG SCHMERZBEZOGENER SELBSTINSTRUKTIONEN (FSS)	20
2.2.3 DER <i>BELIEFS ABOUT MEDICINES QUESTIONNAIRE (BMQ)</i>	21
2.2.4 DER <i>ARTHRITIS KNOWLEDGE QUESTIONNAIRE</i>	21
2.2.5 DER FE FRAGEBOGEN (FRAGEBOGEN ZUR ERWARTUNGSHALTUNG).....	22
2.3 DATENERFASSUNG	22
2.4 KLINISCHE SCORES UND PRO INSTRUMENTE.....	23
2.5 STATISTISCHE METHODEN	26
3. ERGEBNISSE	29
3.1 DESKRIPTION DER POPULATION	29
3.2 AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN ZU BASELINE.....	30
3.3 KORRELATIONSANALYSE ZU BASELINE.....	37
3.4 VERGLEICH FOLLOWUP GEGEN BASELINE	38
3.5 ERGEBNISSE DER EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE OUTCOME PARAMETER	41
3.6 ERGEBNISSE DER REGRESSIONSMODELLE.....	42
4. DISKUSSION.....	45
4.1 PRÄDIKTION EINER DAS-RESPONSE	49
5. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	54
6. ANHANG	64

1. Einleitung

1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, unter Umständen remittierend oder schubweise verlaufende entzündliche, destruierende Gelenkerkrankung mit Schwellung, Schmerzen, Tendenz zur Bewegungseinschränkung bis zur Ankylosierung, auch Stabilitätsverlust, Deformierung und Deviationen peripherer Gelenke mit entsprechenden Folgezuständen (z.B. Muskelatrophien), oft unter Beteiligung der Sehnenscheiden und der Halswirbelsäule und mit möglichen Manifestationen außerhalb des Bewegungsapparates (DGRh, 2006).

RA Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Die RA ist eine der häufigsten entzündlich rheumatischen Erkrankungen, deren Prävalenz in Nordeuropa und den USA mit 0.5-1% angegeben wird (Silman und Pearson, 2002). Die jährliche Inzidenz wird auf 0.02-0.05% geschätzt (Alamanos und Drosos, 2005). In Deutschland sind etwa 0.65% der erwachsenen Population, etwa 440.000 Menschen, an einer RA erkrankt (DGRh, 2008).

Zusätzlich kann ein Nord-Süd-Gefälle und eine geografisch abhängige Verteilung konstatiert werden (Silman und Pearson, 2002).

Interessanterweise wurde bei amerikanischen eingeborenen Populationen, den Pima und Chippewa Indianern, eine höhere Prävalenz festgestellt, welche auch auf ethnische und genetische Faktoren in der Pathogenese der Erkrankung hindeutet (Silman und Pearson, 2002).

Das Geschlecht spielt bei der RA eine Rolle, denn Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Alamanos et al., 2006).

Die genaue Ätiologie der RA ist bisher nicht geklärt. Wahrscheinlich ist die Erkrankung multifaktoriell bedingt. Dazu gehören genetische und Umweltfaktoren sowie Alter, Geschlecht und hormonelle Faktoren. Rauchen, Übergewicht und Diabetes mellitus sind als wichtige Risikofaktoren identifiziert worden (Karlson et al., 2013).

Aus den epidemiologischen Studien und der geografischen Verteilung der RA Prävalenz kann angenommen werden, dass genetische Faktoren in der Manifestation der Erkrankung eine Rolle spielen. Bedeutend in der Genetik und Pathogenese ist die bei der genomweiten Analyse erhobene Assoziation mit dem HLA- System, insbesondere mit HLA DRB1 auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Pathophysiologisch können Jahre vor der klinischen Manifestation der RA RF und ACPA nachgewiesen werden (Übersicht bei: Hettkenkofer et al., 2014).

Die chronische Entzündung der Gelenkhaut (Synovialis) ist das Resultat einer Aktivierung der synovialen Fibroblasten und der Zellen des erworbenen (B- und T- Lymphozyten) und angeborenen Immunsystems (Makrophagen, dendritische Zellen, NK-Zellen).

Durch die Aktivierung des letzteren werden proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet v.a. IL-1, IL-6 und TNF-a, die wiederum Fibroblasten der synovialen Deckzellschicht aktivieren. Diese unterhalten den Entzündungszustand und induzieren einen enzymatischen Abbau der Knochenmatrix. Als weiteres Indiz für den chronischen Entzündungsprozess findet sich eine Angiogeneese (Übersicht bei: Hettenkofer et al., 2014).

Indirekte Evidenz gibt es dafür, dass eine Infektion die Erkrankung triggern könnte. Bisher konnte diese Hypothese nicht bewiesen werden, obwohl als mögliche virale und bakterielle Trigger Epstein-Barr-Virus, Parvovirus, Staphylokokken sowie Mykoplasmen und *Proteus mirabilis* angenommen wurden (Choy und Panayi, 2001). Neuerdings gibt es Hinweise auf eine Assoziation der RA mit einer durch *Porphyromonas Gingivalis* verursachten Periodontitis (Übersicht bei: Hettenkofer et al., 2014).

Nulliparität ist als möglicher Risikofaktor postuliert worden, wohingegen während einer Schwangerschaft die Aktivität einer manifesten RA abnimmt und das Risiko eines Schubes postpartal steigt (Silman und Pearson, 2002).

Insgesamt ist die RA eine heterogene Autoimmunerkrankung, deren frühzeitige Diagnose und Behandlung nach wie vor eine Herausforderung für den Rheumatologen darstellt.

RA Diagnostik und Klassifikationskriterien

Zur Klassifikation der RA für klinische Studien wurden initial die ACR Kriterien von 1987 eingeführt (Tabelle 1), die im Jahr 2010 durch die aktuellen ACR/ EULAR Klassifikationskriterien der frühen Rheumatoiden Arthritis abgelöst wurden (Tabelle 2).

Die ACR Kriterien von 1987 wurden als Klassifikationskriterien und nicht als Diagnosekriterien konzipiert. Vielmehr sollten sie für klinische Studien zwischen einem Patientenkollektiv mit definitiver RA und einem Kollektiv mit anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen differenzieren (Arnett et al., 1988).

Sie betonten allerdings die Diagnosesicherheit zu Lasten einer frühen RA Klassifikation. Laut Daten aus dem britischen Norfolk RA Register klassifizieren die ACR Kriterien von 1987 eine RA mit bis zu 5 Jahren Verzögerung verglichen mit den neuen Klassifikationskriterien von 2010 (Humphreys et al., 2013).

Ein weiteres Defizit dieser Kriterien besteht darin, dass, sie die erst später entdeckten Antikörper gegen citrullinierte Peptide als diagnostischen und prognostischen Marker der RA noch nicht berücksichtigten.

Die neuen gemeinsamen ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010 sind darauf ausgerichtet eine frühe Klassifikation der RA sowie den frühen Beginn einer immunmodulatorischen Therapie im sog. „Window of Opportunity“ zu ermöglichen.

Voraussetzung für die Anwendung der neuen Klassifikationskriterien ist eine mindestens in einem Gelenk objektivierbare Synovitis, die länger als 6 Wochen besteht und durch eine

andere Ursache (z.B. Trauma, Infektion) nicht erklärbar ist. Ein Gesamtscore von ≥ 6 Punkten in den folgenden Kategorien erlaubt eine Klassifizierung als Rheumatoide Arthritis:

- Anzahl der betroffenen geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenke (0-5 Punkte)
- akute Phase Reaktion (0-1 Punkt)
- serologische Veränderung (0-3 Punkte)
- Symptombdauer (0-1 Punkt).

Als führende Domänen bei der klinischen Diagnosestellung der RA haben sich zunächst ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung und die Laborchemie bewährt. Die RA geht mit einer oft länger als 30 min. bestehenden generalisierten Morgensteifigkeit sowie schmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenken einher. Prodromal kann auch ein allgemeines Krankheitsgefühl z.B. Nachtschweiß, Schwäche, Appetitlosigkeit auftreten (Übersicht bei: Hettenkofer et al., 2014); (Schneider et al., 2011). Am häufigsten sind Finger- (MCP-PIP-Reihe) und/oder Zehengelenke (MTP-Gelenke) sowie die Handgelenke symmetrisch betroffen. Auch mittelgroße und große Gelenke (Handgelenke, Schulter-, Ellenbogen-, Knie-, Sprunggelenke) können initial betroffen sein.

Eine seit mindestens 6 Wochen bestehende Synovitis ist, nachdem andere Ursachen ausgeschlossen wurden, auf eine frühe RA verdächtig (Aletaha et al., 2010).

Die typische RA Symptomatik und das Befallsmuster sollten zudem von einer Arthrose abgegrenzt werden. Aus diesem Grund wurden bei den Klassifikationskriterien aus 2010 die Daumensattelgelenke, die DIP-Gelenke und das MTP-1 ausgenommen (Aletaha et al., 2010).

Polymyalgische, palindrome Verlaufsformen sowie eine Late Onset Rheumatoide Arthritis (LORA) bei älteren Patienten sollten differentialdiagnostisch ebenfalls berücksichtigt werden (Übersicht bei: Hettenkofer et al., 2014).

Bei o.g. klinischer Beschwerdesymptomatik ist der nächste Schritt die Bestimmung der Akutphaseproteine (CRP, BSG) und der Antikörper gegen Rheumafaktor IgM sowie cyclische, citrullinierte Peptide (ACPA). Differentialdiagnostisch bei asymmetrischem Verlauf und undifferenzierten Arthritis-Formen wären die Bestimmung von HLA-B27 (z.B. bei prädominant peripheren Oligoarthritiden) und ANA (z.B. bei Kollagenosen) von Bedeutung.

Die ACPA haben im Vergleich zum RF eine höhere Spezifität ($>95\%$) (Nishimura et al., 2007) bei gleicher Sensitivität (Sensitivität RF und ACPA 70%) (Nell et al., 2005). Beide Parameter können bereits 5 bis 10 Jahre vor Ausbruch der Erkrankung positiv sein. Die ACPA besitzen einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA bei noch vorhandener undifferenzierter Arthritis (Jilani und Macworth, 2015).

Ergänzt wird die rheumatologische Diagnostik durch radiologische Aufnahmen von Händen und Vorfüßen dorsovolar bds. zur Feststellung knöcherner Veränderungen. Darüber hinaus wird sie ergänzt durch die Arthrosonografie, die den Grad der Kapselabhebung so-

wie die Vaskularisierung der hypertrophen Synovia als Hyperperfusion mit Hilfe der Power-Doppler Technik darstellt (Walther et al., 2002). Bei unklarer Synovitis oder bei V.a. Früharthritis gehört auch die Magnetresonanztomografie zur rheumatologischen Diagnostik. Dabei gilt der Nachweis eines gelenknahen Knochenmarködems als Frühzeichen einer noch reversiblen strukturellen Veränderung (Hetland et al., 2009).

Eine frühzeitige Diagnosestellung der RA nach dem o.g. klinischen Algorithmus und den zur Verfügung stehenden Bildgebungsmethoden kann für die Prognose der RA entscheidend sein (Schneider et al., 2011); (Übersicht bei: Hettenkofer et al., 2014).

Tabelle 1: **ACR Klassifikationskriterien 1987** (Arnett et al., 1988)

Kriterium	
1. Morgensteifigkeit	>1 Std. für >6 Wochen
2. Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellung oder Erguss >6 Wochen
3. Arthritis an Hand- oder Fingergelenken	Befall mindestens eines Hand-Metacarpophalangealgelenkes >6 Wochen
4. Symmetrische Arthritis gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion	Mindestens eine Region >6 Wochen Mögliche Regionen: - Metacarpophalangealgelenke (MCP) - proximale Interphalangealgelenke (PIP) - Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP)
5. Subkutane Rheumaknoten	Objektiv beobachtete subkutane Knoten
6. Rheumafaktornachweis	Mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt.
7. Radiologische Veränderungen	Gelenknahe Osteoporose der betroffenen Gelenke u./o. Erosion

Tabelle 2: **ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die RA 2010** (Aletaha et al., 2010)

geschwollen/schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
≤1 mittelgroßes*	RF u. ACPA neg.	CRP und BSG normal	<6 Wochen	0
2-10 (mittel)große*		CRP oder BSG erhöht	≥6 Wochen	1
1-3 kleine**	RF oder ACPA niedrig pos.			2
4-10 kleine**	RF oder ACPA hoch pos.			3
>10 Gelenke; ≥1 kleines**				5

*: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke

** : MCP, PIP 1-5, MTP 2-5, Handgelenke

Ausgeschlossen sind: CMC 1, MTP 1, DIP

1.2 RA Prognose

Die Heterogenität der Erkrankung sowie der individuelle Verlauf erschweren eine eindeutige Prognose.

Zum umfassenden RA Outcome gehören, abgesehen von der klinischen Entzündungsaktivität, weitere prognostisch wichtige Langzeitparameter wie Schmerz, Funktion, Berufsfähigkeit, Komorbiditäten und Mortalität.

Langzeitstudien, die Ende der 1980er-Jahre publiziert wurden, gingen von einer insgesamt schlechten Prognose aus mit Minderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 3-18 Jahre und einem eingetretenen funktionellen Defizit bei 80% der Pat. nach Diagnosestellung (Scott et al, 1987).

Neuere Daten aus dem deutschen Biologikaregister RABBIT betrachten die RA Mortalität differenziert und identifizierten bei RA Pat. mit persistierender, hoher Entzündungsaktivität (DAS28 > 5.1) ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko als bei denjenigen mit anhaltend niedriger Krankheitsaktivität (DAS28 < 3.2). Eine Behandlung mit TNF-a Hemmern und Rituximab führte zu einer signifikant geringeren Mortalität als diejenige mit cDMARDs (Listing et al., 2015).

Betreffend Funktion betonen die RABBIT Daten eine Beeinträchtigung der Lebensqualität von RA Patienten unter Basistherapie, gemessen nach dem standardisierten HRQoL Fragebogen, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Gerhold et al., 2015). Dadurch besteht die Gefahr, dass RA Pat. sowohl in ihrem Sozialleben als auch im Berufsleben erhebliche Einschränkungen erleiden und einer starken psychosozialen Belastung ausgesetzt werden könnten.

Die RA geht außerdem mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einher, so dass neben der Kontrolle der Entzündungsaktivität auch Komorbiditäten eine prognostische Herausforderung darstellen und optimal behandelt werden sollten (Kitas und Gabriel, 2011).

Im Rahmen der RA können prognostisch ungünstige extraartikuläre Manifestationen auftreten im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer RA assoziierten Vaskulitis (Shaw et al., 2015); (Turesson, 2013). Das Risiko zur Entwicklung eines Lymphoms ist ebenfalls erhöht (Baecklund, 2006).

Die RA Forschung hat in den vergangenen Jahren mehrere Faktoren identifiziert, die mit einer schlechten Prognose korrelieren und die behandelnden Ärzte dabei unterstützen ihre Therapie den vorhandenen Prognosemarkern anzupassen.

Dazu gehört die sog. Seropositivität der Erkrankung, nämlich das Vorhandensein positiver Rheumafaktoren und/oder anti-citrullinierter Peptid Antikörper.

In der Prä- ACPA Ära wurde zunächst eine Assoziation von Rheumafaktoren und der radiologischen Progression nachgewiesen (Berglin et al., 2006).

Neuere Daten gehen von einer höheren Mortalität aus bei Patienten, die RF positiv im Gegensatz zu den RF negativen Patienten und finden in der RF pos. Population kardiovaskuläre Ereignisse und respiratorische Infekte als Haupttodesursache (Gonzalez et al., 2008).

Ein hoher ACPA Titer ist ein starker Prädiktor einer Entwicklung von erosiven Veränderungen innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung (Bukhari et al., 2007). Eine Metaanalyse von insgesamt 25 Studien zum prädiktiven Wert der ACPA im RA Verlauf gab sogar eine Gesamt- OR von 4.8 an für die Entwicklung einer erosiven Verlaufsform bei ACPA Positivität und betonte die prognostische Überlegenheit gegenüber dem Rheumafaktor (Jilani und Macworth, 2015). Das Vorhandensein von Erosionen bei Erstdiagnose lieferte einen additiven prognostischen Wert zur Entwicklung von weiteren Erosionen (Jilani und Macworth, 2015).

Ein ungünstiger extrinsischer Faktor sowohl für die Entwicklung als auch für den Verlauf der RA ist Rauchen (Klareskog et al., 2011). Bei genetischer Prädisposition kann Rauchen zu verstärkter Citrullinierung von Peptiden und dadurch zur ACPA Bildung führen.

Rauchen ist signifikant mit strukturellen Knochenveränderungen der RA assoziiert und die Anzahl an packyears ist ein unabhängiger Prädiktor für den radiologischen Progress bei der frühen RA (Saevarsdottir et al., 2015).

Auch demografische und soziökonomische Faktoren spielen bei der RA Prognose eine Rolle: weibliches Geschlecht und höheres Alter bei Beginn der Erkrankung sind ungünstige Faktoren, die mit einem schlechteren RA Outcome hinsichtlich Funktion und Mortalität korrelieren (Symmons, 2002).

Ein schlechter soziökonomischer Status wurde früh als Prädiktor einer Funktionsverschlechterung und höherer Mortalität identifiziert (Mc Entegert et al., 1997).

Schließlich wurde belegt, dass eine verzögerte DMARD Therapieeinleitung, die 6 Monate überschreitet, mit einer klinischen und radiografischen Verschlechterung assoziiert ist (Wiles et al., 2001).

Die frühzeitige Überprüfung und Kenntnisnahme dieser ungünstigen Prädiktoren sind bedeutend für die adäquate Therapiewahl und für den weiteren RA Verlauf.

Ein Teil dieser Prognosemarker wird explizit in den Therapiealgorithmen der Leitlinien genannt und sollte bei der Entscheidung der Therapieeinstellung/Umstellung immer berücksichtigt werden.

1.3 RA Therapie und Therapiestrategien

Bei Diagnosestellung sollte so schnell wie möglich mit einer immunmodulierenden Therapie mit einem DMARD begonnen werden, um die Krankheitsaktivität frühzeitig zu kontrollieren und die Entstehung von Funktionsdefizit und knöchernen Erosionen zu vermeiden. Ferner kann die Mortalitätsrate der Patienten mit RA bei frühem Beginn der DMARD Therapie deutlich reduziert und derjenigen der Allgemeinbevölkerung angepasst werden (Peltomaa et al., 2002).

Wird eine immunmodulierende Therapie innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Diagnosestellung im sog. „Window of Opportunity“ eingeleitet, kann das Risiko eines Funktionsverlustes reduziert werden (Van der Kooij, 2009).

Die bis dato in Deutschland angewendeten Leitlinien zur Behandlung der RA und Frühformen beinhalten die interdisziplinäre Leitlinie zum Management der frühen rheumato-

den Arthritis (Schneider et al., 2011), die S1 Leitlinie zur medikamentösen Therapie der RA (Abb.1) und die EULAR Therapieempfehlungen (Abb.2).

Im Update der EULAR-Therapieempfehlungen zur medikamentösen Therapie der RA von 2016 wurden 12 Behandlungsempfehlungen nach aktueller Evidenzlage formuliert (Smolen et al., 2017).

Eine Aktualisierung der S1/S2 Leitlinie der RA steht noch aus, in der die neuesten Studienerkenntnisse zur effektiven und zielgerichteten RA Therapie berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf bessere Risikostratifizierung der RA Patienten und differenzierter Therapieentscheidung je nach Medikamentenprofil (Schneider, 2017).

Die therapeutische Strategie der Leitlinien richtet sich nach dem Treat to Target Prinzip (Smolen et al., 2017). Ziel ist eine Remission bzw. eine niedrige Krankheitsaktivität, die so schnell wie möglich erreicht werden sollte (Smolen et al., 2017). Als Remission kann ein DAS28 <2,6 gelten, als niedrige Krankheitsaktivität ein DAS28 <3,2 (Van Riel und Van Gestel, 2000).

Als Goldstandard nach Abwägung des Nutzen-Risikoprofils, der Kosteneffektivität und nach derzeitiger Datenlage zur klinischen Wirksamkeit ist Methotrexat nach wie vor als Ersttherapeutikum der Wahl einzusetzen (Krüger et al., 2012; Smolen et al., 2017), nach den neuen EULAR Empfehlungen mit Eskalation auf maximal 25 bis 30 mg/ Woche und in kurzzeitiger Kombination mit einem Glukokortikoid. In der Monotherapie konnte Methotrexat durch kein anderes sDMARD oder einen TNF-Hemmer in puncto *Outcome* übertroffen werden (Breedveld et al., 2006); (Verschueren et al., 2015).

Alternativ können bei Unverträglichkeit andere sDMARD eingesetzt werden, z.B. Sulfasalazin oder Leflunomid. Der Vorteil einer initialen Kombinationstherapie, wie z.B. in der COBRA-Studie eingesetzt, ist bisher nicht belegt (Krüger et al., 2012).

Bei hoch entzündlicher Verlaufsform mit früher Entwicklung von Erosionen empfiehlt die Leitlinie der DGRh in Ausnahmefällen auch den Ersteinsatz eines bDMARD.

Eine weitere wichtige Strategie, die in den Leitlinien vorgegeben wird, ist die engmaschige Verlaufsevaluation und Objektivierung der Krankheitsaktivität mittels validierter Scores (z.B. DAS28, CDAI, SDAI), um bei nicht ausreichendem Ansprechen frühzeitig einen Therapiewechsel zu ermöglichen (Schneider et al., 2011).

Ist nämlich nach 3 Monaten das Therapieziel der Remission oder niedrigen Aktivität trotz Anpassung und parenteraler Gabe von MTX in adäquater Dosis und trotz Kombination mit Cortison nicht erreicht, sollte eine Kombination aus 2 oder mehreren DMARD erfolgen z.B. MTX + Leflunomid oder O'Dell Schema (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin).

Bei ungünstigen Prognosemarkern sollte nach den aktuellen EULAR Empfehlungen an dieser Stelle additiv zu sDMARD der Einsatz eines bDMARD oder Januskinasehemmers (tsDMARD) in Erwägung gezogen werden. Bei Nichterreichen der Remission in 3-6 Mo sollte ein weiteres bDMARD oder tsDMARD eingesetzt werden (Abb.1 und 2).

Für die RA sind in Deutschland aktuell die TNF-Hemmer Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab und die Biologika Tocilizumab und Abatacept als Therapie nach sDMARD-Versagen zugelassen. Kürzlich wurden die Januskinasehemmer Ba-

ricitinib und Tofacitinib zugelassen. Rituximab sollte vorzugsweise erst nach Versagen der anti-TNF-Medikation eingesetzt werden. In manchen Fällen kann die Änderung des Wirkprinzips z.B. durch Einsatz von Tocilizumab oder Abatacept nach dem ersten anti-TNF-Versagen erfolgversprechend sein. Eine Übersicht über den Therapiealgorithmus gibt Abbildung 1.

Konsens besteht darüber, dass Biologika nach Möglichkeit in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden sollen zur besseren Langzeitwirksamkeit und Hemmung der radiologischen Progression (Emery et al., 2008); (Kekow et al., 2010).

Neben medikamentösen Maßnahmen ist eine weitere Strategie eine multidisziplinäre RA Behandlung, die ergänzende physio- und ergotherapeutische Massnahmen inkludiert, um den Funktionserhalt der Gelenke zu fördern (Schneider et al., 2011). Supportiv sollen Patientenschulungen, Seminare zur Schmerzdistanzierung und Selbsthilfegruppen zur Aufklärung und zur Auseinandersetzung der Pat. mit ihrer Erkrankung beitragen.

Außerdem sollten im Rahmen der Ergotherapie Gelenkschutzmassnahmen instruiert und Hilfsmittel angepasst werden, z.B. Orthesen oder Bandagen, um die Funktionalität im Alltag zu erleichtern (Schneider et al., 2011).

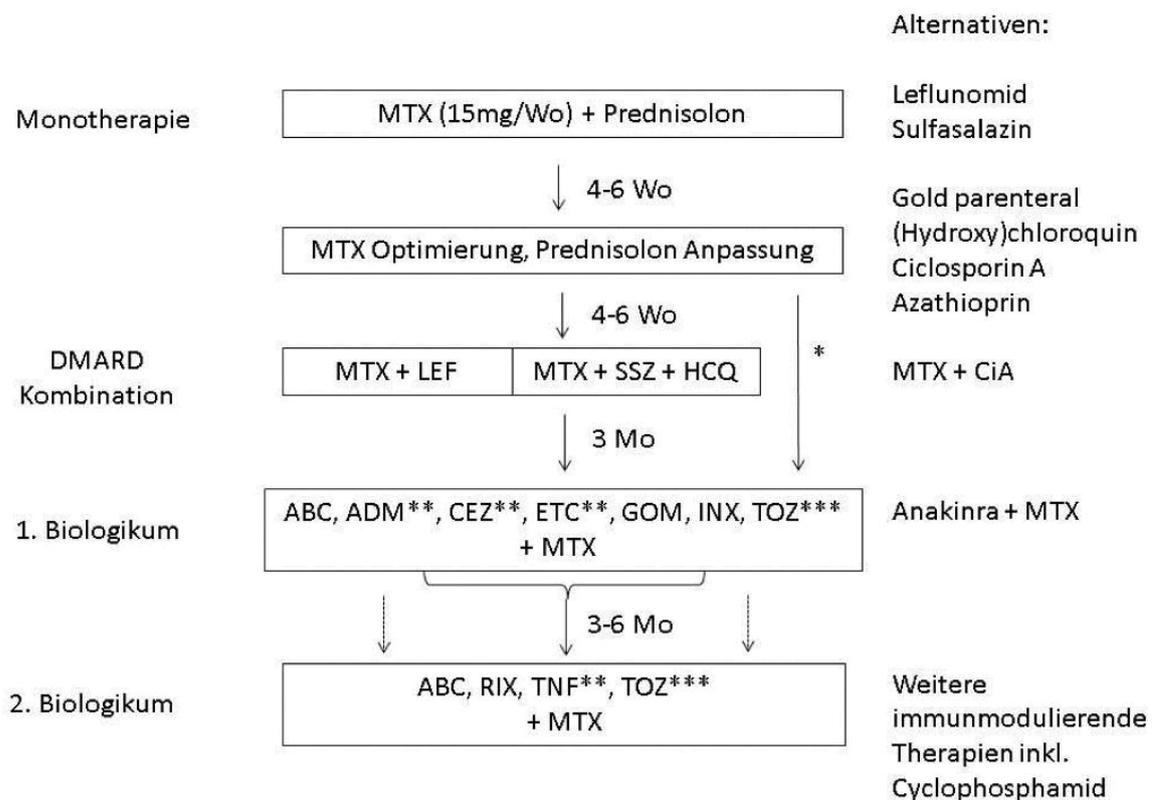


Abb.1: Algorithmus nach der S1 Leitlinie zur medikamentösen Therapie der RA (Krüger et al., 2012)

* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, TOZ sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn Mtx nicht einsetzbar ist.

*** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen wenn Mtx nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in der Kombination mit Mtx erwiesen

Abk.: ABC: Abatacept, ADM: Adalimumab, CEZ: Certolizumab, CiA: Ciclosporin A, ETC: Etanercept, GOM: Golimumab, HCQ: Hydroxychloroquin, INX: Infliximab, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, RIX: Rituximab, TOZ: Tozilizumab

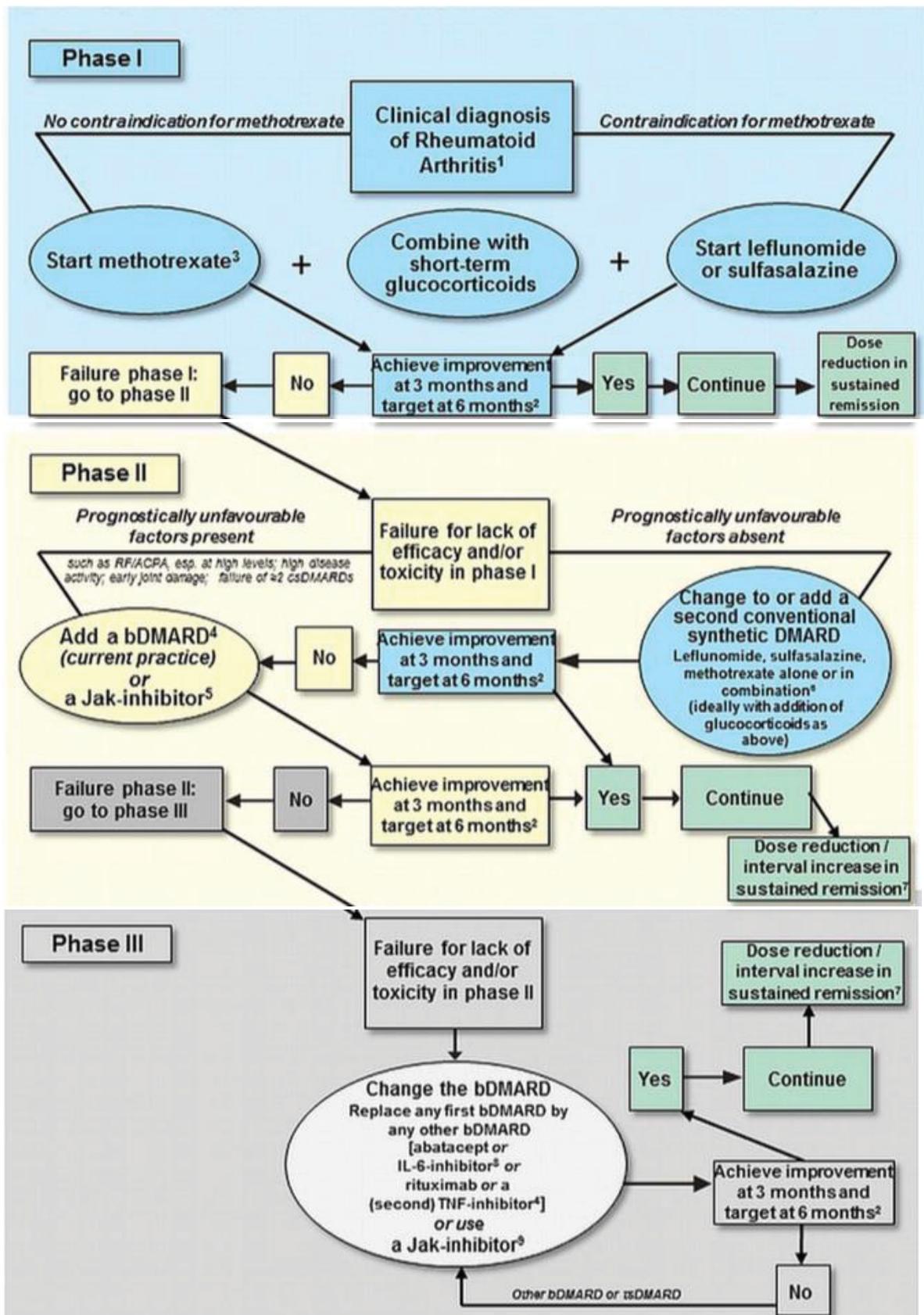


Abb.2 : Algorithmus nach den EULAR Therapieempfehlungen (Smolen et al., 2017)

RA Strategiestudien, die BeSt-Studie

Strategiestudien wurden initiiert, um einerseits auf die Remission der RA hinzuarbeiten, andererseits um herauszufinden, welche Behandlungsstrategie adäquater wäre, um dieses Ziel zu erreichen. Dabei wurden beispielsweise Basistherapeutika in der Mono- vs. Kombinationstherapie, Änderungen der Therapieprotokolle mittels Intensivierung des Therapieprotokolls durch Addition von Basistherapeutika und der Effekt einer begleitenden Cortisontherapie überprüft.

Die wichtigsten Strategiestudien wurden über einen längeren Zeitraum durchgeführt, unterlagen niedriger Verzerrung durch das Studiendesign und verglichen das klinische und Funktions-Therapieergebnis abhängig von der jeweiligen Therapiestrategie. Dabei sollte herausgefunden werden mit welcher Behandlungsstrategie eine Remission erzielt werden kann und ein radiologischer Progress der Erkrankung verhindert werden kann.

Im Jahr 2004 wurde eine britische Studie publiziert (Grigor et al., 2004), die demonstriert hat, dass man durch gezielte Überwachung und Adaptation der RA Therapie bei inadäquatem Therapieansprechen das Ziel der Remission oder low disease activity erreichen konnte. Patienten, die nach Therapieprotokoll monatlich überwacht wurden, statt der üblichen Kontrolle in dreimonatigen Abständen, wiesen konsekutiv ein besseres klinisches, Funktions- und radiologisches Therapieergebnis auf.

In der engmaschig kontrollierten Gruppe wurden, abgesehen von der Änderung der bestehenden Therapie, auch intraartikuläre Steroidinjektionen durchgeführt.

Strategiestudien demonstrieren im Einklang mit dem in der RA verfolgten „Treat to Target“-Prinzip, dass regelmäßiges Monitoring und Anpassung oder Änderung des Therapieprotokolls bei Nichterreichen dieses Ziels häufiger zur Remission führen kann.

Eine der wichtigsten Strategiestudien, die verschiedene Therapieregimes miteinander verglich, war die ab 2000 in den Niederlanden durchgeführte randomisierte, kontrollierte BeSt-Studie. BeSt steht als Akronym für den niederländischen Begriff „Behandelstrategieën“. Die Teilnehmer der BeSt-Studie wurden aus 18 peripheren und zwei Universitätskliniken im westlichen Teil der Niederlanden rekrutiert (Goekoop Ruiterman et al., 2005). Das Patientenkollektiv erfüllte die revidierten ACR Kriterien von 1987. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, eine Erkrankungsdauer <2 Jahren und eine floride Rheumatoide Arthritis mit >6/68 geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken und einer erhöhten akute Phase Reaktion (BSG >28 mm/h) oder einer VAS >20 mm (0-100 mm). Die BeSt-Studie befasste sich insbesondere mit der frühen Rheumatoiden Arthritis.

Im Rahmen dieser Studie waren die Patienten je nach Therapiestrategie in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt eine sequenzielle Monotherapie mit Methotrexat, Gruppe 2 eine aufsteigende Kombinationstherapie beginnend mit Methotrexat, Gruppe 3 eine initiale Kombinationstherapie und begleitend Hochdosisprednisolon p.o., Gruppe 4 eine Kombinationstherapie aus Methotrexat und Infliximab i.v. (Goekoop-Ruiterman et al., 2007).

Alle 3 Monate wurde im Sinne einer engen Supervision die Therapie angepasst, um eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, definiert als DAS44 $\leq 2,4$. Dabei wurden die klinischen sowie radiologischen Therapieergebnisse miteinander verglichen.

Wesentliches Ergebnis dieser Studie war, dass die Gruppen 3 und 4, also diejenigen Pat., die eine Kombinationstherapie und orales Prednisolon oder eine Kombinationstherapie mit Infliximab erhielten, nach einem Jahr eine geringere radiologische Progression und eine schnellere Besserung ihrer Funktion zeigten als die Gruppen 1 und 2 (Goekoop-Ruiterman et al., 2005). Insgesamt erreichten 32% des Gesamtkollektivs eine Remission (DAS44 $\leq 1,6$), welche größtenteils auf die engmaschige Verlaufskontrolle zurückgeführt wird.

Eine Reihe von Erkenntnissen im klinischen Alltag waren dieser Studie abzugewinnen. Abgesehen von den klinischen und Funktions-Therapieergebnissen wurde 2007 im Rahmen der BeSt-Studie eine retrospektive Befragung der BeSt-Teilnehmer durchgeführt, um die Patientenpräferenzen bezüglich der vier unterschiedlichen Therapiestrategien herauszufinden (Goekoop-Ruiterman et al., 2007). Die Kernaussagen dieser Befragung waren, dass trotz ähnlicher klinischer Therapieergebnisse die Mehrheit der befragten Pat. (44%) retrospektiv bei Erstdiagnose einer RA die Kombinationstherapie mit Infliximab, trotz i.v. Gabe, gewählt hätte. Zudem schnitt die Begleitmedikation mit oralem Cortison bei den Präferenzen schlecht ab, denn die Hälfte der Pat., die der Patientengruppe 3 zugeteilt waren, nahm ungern begleitend Cortison ein.

Auf die Frage hin, ob sich ihr Gesundheitszustand durch die Therapie gebessert hat, antworteten 74% der Patienten in Gruppe 4 mit einem Ja, ein weit höherer Prozentsatz als in allen anderen Patientengruppen (50%, 56%, 47% jeweils in Gruppe 1-3).

Die BeSt-Studie war erstmalig eine Strategie, die nicht nur auf klinisch messbare Parameter oder patientendefinierte Endpunkte einging, sondern auch auf die Zufriedenheit und die Einstellung der Pat. zum jeweiligen Therapieprotokoll.

Dadurch rückte die BeSt Befragung die Patientenperspektive in den Fokus nachfolgender Studien und betonte wie wichtig es sei die Grundüberzeugungen der Patienten zu kennen, um effektive Therapieentscheidungen zu treffen.

Limitierungen der BeSt-Umfrage bestanden vor allem darin, dass die Pat. retrospektiv, also 2 Jahre nach Ablauf der Studie, ihre Präferenzen angeben mussten. Dadurch bestand ein Verzerrungspotential (bias by outcome). Außerdem wurden bestimmte Umschreibungen der verabreichten Medikamente, z.B. die Umschreibung als "das neue i.v. Medikament" für Infliximab, und die dichotome Fragestellung, die nur eine einzige Antwort als "Ja" oder "Nein" erlaubte, als weitere Limitierungen angesehen.

1.4 Faktoren, die das Therapieansprechen bestimmen

Die Heterogenität der RA wirkt sich nicht nur auf die Prognose des Langzeitverlaufs sondern auch auf das diekte Therapieansprechen aus.

Es ist schwierig a priori zu determinieren, welcher RA Patient auf die eingeleitete Therapie ansprechen wird, und eine personalisierte Medizin, wie z.B. in der Onkologie, konnte sich bisher in der Rheumatologie nicht etablieren.

Geht es um die Wahl einer adäquaten DMARD Therapie ist es hilfreich zunächst Risikopatienten anhand der bereits erwähnten prognostisch ungünstigen Faktoren zu identifizieren und im nächsten Schritt nach dem empfohlenen Core set die erforderlichen klinischen Informationen und Patienten-definierten Endpunkte zu Beginn und im followup zu dokumentieren.

Das Therapieansprechen wird sowohl durch die *ACR Response* in 20%, 50%, 70% Besserung des Ausgangsbefundes ausgedrückt (Felson et al., 1995) als auch durch die *EULAR Response* (Van Gestel, 2009), die nach der DAS28 Besserung im Vergleich zur noch vorhandenen Krankheitsaktivität definiert wird. Bisher gibt es jedoch kein etabliertes Instrument, welches das Therapieansprechen vorhersagen kann. Gegenstand laufender Forschung ist die Vorhersagekraft der klinischen und Patienten-definierten Parameter in Bezug auf das Therapieansprechen.

1.4.1 klinische Information

Die klinische Information beinhaltet zunächst die Krankheitsaktivität, die nach den validierten Scores (SDAI, CDAI, DAS28) gemessen wird.

Eine Analyse der großen RA- und Früharthritiskohorten, die mit einem Anti-TNF behandelt wurden (ASPIRE, PREMIER, ERA) zeigte, dass eine niedrige Krankheitsaktivität zu Beginn der Therapie und 3 Monate nach Therapiebeginn signifikant mit der Krankheitsaktivität nach einem Jahr assoziiert ist (Aletaha et al., 2007). Patienten, die nach einem Jahr eine Remission erreicht hatten, wiesen auch zu Beginn und nach 3 und 6 Monaten durchschnittlich geringere SDAI Scores auf als diejenigen mit einer hohen Krankheitsaktivität nach einem Jahr. Die gleichen Ergebnisse lassen sich auch mit dem CDAI und dem DAS28 reproduzieren.

Folglich ist die Krankheitsaktivität zu Beginn und nach 3 Monaten prädiktiv für das Therapieansprechen nach einem Jahr. Patienten mit hoher Erkrankungsaktivität scheinen nach diesen Daten eine rechtzeitige Therapieintensivierung zu benötigen, da die Wahrscheinlichkeit einer Remission oder low disease activity nach einem Jahr gering ist (Aletaha et al., 2007).

Eine weitere klinische Information, die mit der ACR Response assoziiert ist, ist die Krankheitsdauer. Daten aus 14 randomisierten kontrollierten Studien zur sDMARD Behandlung demonstrierten, dass eine längere Krankheitsdauer mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ACR Response assoziiert ist (Anderson et al., 2000).

Gleiches wurde für RA Pat. mit hohem Score der geschwollenen Gelenke und sDMARD Vorbehandlung gezeigt (Anderson et al., 2000).

Diese Informationen unterstützen den frühen und zielgerichteten Einsatz eines DMARD, da auch das Therapieansprechen während des ersten Behandlungsjahres als unabhängiger Prädiktor für das Erreichen einer Remission postuliert wurde (Verstappen et al., 2005).

Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, BMI und Rauchen können ebenfalls prädiktiv für das Therapieansprechen auf ein sDMARD/ bDMARD sein.

Männliches Geschlecht und jüngeres Alter gehen mit einer größeren Responserate nach EULAR und einer häufigeren Remission einher (Anderson et al., 2000); (Daien und Morel, 2013). Diese Assoziation wird besonders für die anti-TNF Therapie belegt. Ein höherer BMI und Rauchen sind dagegen vor allem bei Patienten, die mit dem Anti-TNF Infliximab behandelt werden, mit einer schlechteren Response nach DAS28 assoziiert (Daien und Morel, 2013).

Der Antikörperstatus (RF, ACPA) wurde mehrheitlich in Bezug auf RA-Diagnose und Verlauf untersucht (Saraux et al., 2002); (Bukhari et al, 2007).

In Bezug auf Biologikatherapie weiß man, dass RF und ACPA pos. Individuen besser auf das B- Zell depletierende Rituximab ansprechen (Emery et al., 2006).

Neue Daten unterstreichen, dass das Vorhandensein vor allem von ACPA auch ein besseres Ansprechen auf das Biologikum Abatacept nach den klinischen Scores (DAS28, CDAI, SDAI) und nach HAQ vorhersagt (Sokolove et al., 2015). Diese Resultate sind insofern wichtig, da sie einen ersten Schritt in Richtung personalisierte Medizin in der RA Therapiewahl bedeuten können.

Trotzdem werden weitere Studien erforderlich sein, die den ACPA Titer und die einzelnen ACPA Subklassen als mögliche prädiktive Faktoren für Response untersuchen.

Es existieren bislang nur wenige Daten zur Akute Phase Reaktion (CRP, BSG) und ihren prädiktiven Einfluss auf das Therapieansprechen bei RA Patienten. In der Therapie mit dem Anti-TNF Infliximab sagt der Grad der gelungenen CRP Suppression zu Beginn und in Woche 12 eine Response bzw. Nonresponse nach ACR voraus (Buch et al., 2005).

Schließlich gibt es Hinweise, dass die Abnahme der CRP und BSG Werte zwischen Therapiestart und nach 24 Wochen zuverlässig RA Pat. mit guter und mässiger DAS28 Response von denjenigen mit schlechter Response vorhersagen kann (Heidari et al., 2007).

1.4.2 Patient Reported Outcomes (PRO)

Das Therapieansprechen wird nicht nur durch klinisch fassbare sondern auch durch Patienten-definierte Endpunkte (PRO) ausgedrückt. PRO sollen auch in der Rheumatologie dazu dienen, mehrere Dimensionen einer entzündlich rheumatischen Erkrankung abzubilden. Dazu gehören vor allem subjektive Parameter, die sich hauptsächlich auf die Patientenerfahrung beziehen unabhängig von der Bewertung durch das ärztliche Personal. PRO liefern wertvolle Informationen zum Therapieansprechen zusätzlich zu klinischen Scores und Laborparameter.

Neben der Validität, Reliabilität und internen Konsistenz müssen sich PRO änderungssensitiv zeigen, um adäquat angewandt werden zu können (Chehab et al., 2014).

In Deutschland hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Rolle der PRO in der Nutzenabwägung v.a. durch Erfassung der Lebensqualität betont (Koller et al., 2009).

Der Anstieg der zu diesem Thema erfolgten Publikationen unterstreicht die Aktualität dieses Themas (Chehab et al., 2014).

Das am häufigsten verwendete PRO-Instrument in RA Studien erfasst die Funktionalität (HAQ 83%) (Kalyoncu et al., 2009). Danach folgt die globale Patientenbeurteilung mit einer VAS-Skala (61%), VAS-Schmerzwahrnehmung (56%) und Erfassung der Morgensteifigkeit (27%). Endpunkte wie Fatigue, Schlafverhalten und Coping kamen weniger häufig vor, so dass die Autoren daraus schlussfolgerten, dass diesen Aspekten in Zukunft mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte (Kalyoncu et al., 2009).

Im klinischen Alltag hat sich als Teil des von der interdisziplinären Leitlinie (Schneider et al., 2011) zum Management der frühen RA empfohlenen „Core sets“ für das Verlaufsmonitoring der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) etabliert (Raspe et al., 1990). Dieser besteht aus 18 Items, beinhaltet Fragen zur alltäglichen Funktion und lässt sich außerdem in den international eingesetzten HAQ umrechnen (Lautenschläger et al., 1997).

Weitere in der interdisziplinären RA Leitlinie empfohlene PRO-Instrumente sind Morgensteifigkeit, subjektive Einschätzung VAS, Schmerz und Lebensqualität (SF-36, Fatigue).

Wenig ist bisher zum prädiktiven Wert der PRO Instrumente auf das Langzeit Outcome der RA bekannt. Eine Studie belegte, dass ein Funktionsverlust nach dem HAQ Score bei RA Patienten einen anhaltenden Funktionsverlust, höhere Mortalität und steigende Gesundheitskosten vorhersagt (Pincus et al., 2004).

Weitere Studien werden erforderlich sein, um die Prädiktionskraft der PRO auf das Therapieansprechen und den Langzeitverlauf der RA inklusive radiologischen Progress zu untersuchen.

1.5 Ziele der Arbeit

Das Therapieansprechen wird abgesehen von den Krankheits- assoziierten Faktoren z. B. ungünstigen Prognosemarkern durch ein bisher wenig erforschetes Gebiet bestimmt, nämlich durch die Grundüberzeugungen und Erwartungen der RA Patienten zur eingeleiteten Therapie.

Ziel unserer Studie ist die explorative Evaluation, ob neben klassischen Krankheitsaktivitätsscores demografische Faktoren, Grundüberzeugungen zu Medikamenten, Wissen über die Erkrankung, Lebensqualität, Copingstrategien und konkrete Erwartungen an die Basistherapie (z.B. schnelle Linderung, Angst vor Nebenwirkungen und Applikationsart) das Ansprechen der Therapie (erfasst anhand der einzelnen DAS28-Komponenten SJ, TJ, VAS, CRP) vier Monate nach Therapieumstellung beeinflussen.

Die genauen Fragestellungen lauten:

- a) Gibt es eine Assoziation zwischen Erwartungen, internen Grundüberzeugungen der Patienten und dem Therapieansprechen nach DAS28?
- b) Welche der demografischen und patientenbezogenen Faktoren (PRO- Dimensionen, interne Grundüberzeugungen) können ein Therapieansprechen nach DAS28 vorhersagen?

Die Identifizierung dieser Faktoren soll der Entwicklung weiterer Strategien zur Therapieoptimierung dienen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Zwischen Oktober 2012 und Juli 2014 wurden aus zwei rheumatologischen Kliniken in NRW insgesamt 100 Patienten, 74 weiblich, medianes Alter 62 Jahre (IQR 53,3;70) mit gesicherter Rheumatoider Arthritis gemäß der neuen ACR/EULAR Klassifikationskriterien 2010 eingeschlossen. Die rheumatologische Abteilung des Klinikum Duisburg rekrutierte 70 Pat. und die Rheumatologie St. Josef Krankenhaus Wuppertal 30 Pat. Diese befanden sich in stationärer, teilstationärer oder ambulanter Behandlung und wurden bei bevorstehender Therapieeinstellung bzw. Therapieumstellung in die Studie eingeschlossen. Das positive Ethikvotum wurde im Oktober 2012 durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ausgesprochen, Studiennummer 3933.

Ausschlusskriterien für diese Studie waren ein Nichteinverständnis zur Teilnahme sowie ein nicht ausreichendes Sprachverständnis, welches das Beantworten der Fragen unmöglich gestaltete. Drei Patienten mit Migrationshintergrund und nicht ausreichenden Deutschkenntnissen wurden daher nicht in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt lagen 100 Datensätze zur Eingangsbefragung mit den Fragebögen BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire), FSS (Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen), FE (Fragebogen zur Erwartungshaltung), SF-36 (Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität), Arthritis Knowledge Questionnaire sowie zu den Parametern DAS28, SJ, TJ, CRP, BSG, VAS, FFbH vor. Bei einem Patienten mit einem neu diagnostizierten kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde die Basistherapie gestoppt, damit konnten keine Followup Daten erhoben werden. Im Followup lagen 99 Datensätze zu den klinischen Parametern und PRO für die Auswertung vor.

Da es sich bei dieser Studie um einen explorativen Ansatz handelt, wurde keine Fallzahlkalkulation vorgenommen. Der Zielwert von 100 Probanden wurde erreicht.

2.2 Auswahl der Fragebögen und Befragung

Um möglichst viele Patienten-definierte Endpunkte und Dimensionen mit potentiell Einfluss auf das Therapieansprechen zu erfassen, wurden zur Anfertigung des Studienprotokolls in Rücksprache mit der Poliklinik für Rheumatologie, Uniklinik Düsseldorf, folgende validierte Fragebögen und ein selbst entworfener Fragebogen ausgewählt, die bei der Eingangsuntersuchung den Pat. vorgelegt werden sollten:

- SF-36 (Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
- FSS (Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen)

- BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire)
- Arthritis Knowledge Questionnaire (Auszug Subscale Form A, B rheumatoid arthritis)
- FE Fragebogen (Fragebogen zur Erwartungshaltung)

Aufklärung über die Studie

Die Patienten wurden von verschiedenen Ärzten der beiden Abteilungen für Rheumatologie behandelt. Die Aufklärung über die anstehende Befragung erfolgte immer durch den zuständigen Studienarzt. Dadurch wurde eine Ansprechperson für die Probanden bezüglich offener Fragen festgelegt und eine konsistente Supervision über den gesamten Studienablauf gewährleistet.

Der Einschluss erfolgte nach unterschriebener Einverständniserklärung, nachdem die Pat. ausführlich über die Art und den Zweck der Befragung sowie über die Anonymität der Datenerhebung und eine mögliche aggregierte Publikation ausführlich aufgeklärt worden waren.

Zusätzlich wurde betont, dass ein Widerruf der Studienteilnahme jederzeit möglich sei und dass durch die Teilnahme an der Studie keine Nachteile für die weitere Behandlung zu erwarten seien. Unmittelbar nach dem Aufklärungsgespräch wurden die Fragebögen ausgehändigt (s. Anhang).

Die Pat. wurden außerdem bei der Eingangsbefragung darüber informiert, dass anlässlich einer geplanten ambulanten Verlaufskontrolle nach 4 Monaten eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung mit Erhebung der RA-Aktivitätsparameter (BSG, CRP, DAS28, VAS) erfolgen würden. Damit wurde betont, dass der Einschluss in die Studie keine Änderung der standardmäßigen Kontrolluntersuchungen im zeitlichen Umfang und Intervall bedeuten würde.

Ablauf der Befragung

Der Großteil der Patienten füllte die Fragebögen während der Wartezeit in der Ambulanz oder innerhalb von zwei bis drei Tagen während des teilstationären und stationären Aufenthaltes aus. Von 12 Patienten erhielten wir die Fragebögen, maximal zwei Wochen nach dem Einschluss, per Post zugestellt.

2.2.1 Short-Form-36 Fragebogen (SF-36)

Der SF-36 ist ein seit Jahren international eingesetzter Fragebogen zur Messung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Besonders bei Pat. mit chronischen Erkrankungen ist dieser Fragebogen als validiertes Instrument geeignet (Elliott et al., 2003). Darüber hinaus wird er in klinischen Fragestellungen und in der epidemiologischen Forschung eingesetzt. Es existiert auch eine validierte kurze Version bestehend aus 12 Items (Singh et al., 2006). Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurde in klinischen Studien eine signifikante Korrelation zwischen der körperlichen Funktionsfähigkeitsskala des SF-36 und dem HAQ festgestellt (Talamo et al., 1997).

Es existiert eine validierte deutsche Version des SF-36, die eine gute interne Konsistenz der Subskalen aufweist, α $r=0,57$ bis $r=0,94$, mit einem Cronbachs Alpha mehrheitlich über dem $\alpha=0.70$ Kriterium (Bullinger et al., 1995).

Der Fragebogen erfasst insgesamt 8 Dimensionen der Lebensqualität und kann in die Bereiche „physische“ und „psychische“ Gesundheit eingeteilt werden. Folgende Dimensionen werden insgesamt erfasst:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36.*pfi*)
- Körperliche Rollenfunktion (SF-36.*rolph*)
- Schmerzempfinden (SF-36.*pain*)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36.*ghp*)
- Vitalität (SF-36.*vital*)
- Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36.*social*)
- Emotionale Rollenfunktion (SF-36.*rolem*)
- Psychisches Wohlbefinden (SF-36.*mhi*)

2.2.2 Der Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)

Der FSS ist ein Coping Fragebogen und misst schmerzbezogene Selbstinstruktionen. Die Validierung erfolgte an einem Kollektiv von 120 Patienten, die an chronischen Schmerzen infolge entzündlich rheumatischer Erkrankungen litten, an 213 Pat. mit chronischen Rückenschmerzen und an 44 Pat. mit temporomandibulärem Schmerzsyndrom. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 38 Patienten.

Der Fragebogen ist in zwei Skalen eingeteilt, in eine Katastrophisierungs- (FSS.*cata*) und Coping-Skala (FSS.*actcop*), die als separate Scores berechnet werden. Abhängig von typischen schmerzassoziierten Kognitionen der Pat. sind Antworten von "0 = niemals" bis "5 = fast immer" möglich und reflektieren die Häufigkeit der schmerzassoziierten Patientengedanken und ihren Ansatz diese Gedanken zu verarbeiten (Flor et al., 1993).

2.2.3 Der *Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)*

Im Jahr 1998 wurde dieser Fragebogen im Rahmen einer britischen Querschnittsstudie an 324 Patienten erprobt, die an chronischen Erkrankungen litten (Horne et al., 1998; Horne und Weinman, 1999). Es konnte gezeigt werden, dass die mittels BMQ gemessenen Einstellungen zu Medikamenten mit der Therapieadhärenz signifikant assoziiert waren und stärkere Prädiktoren darstellten als demografische Faktoren.

Die deutsche Fragebogenversion (s. Anhang) besteht insgesamt aus 28 Items und 6 Skalen. Im ersten Teil werden generelle Einstellungen zu Eigenschaften von Medikamenten wie Übergebrauch (BMQ.*overuse*), Schädlichkeit (BMQ.*harm*), Nutzen (BMQ.*benefit*) und Sensitivität (BMQ.*sens*) gegenüber Medikamenten erfasst.

Der zweite Teil misst, eingeteilt in Notwendigkeits- (BMQ.*necessity*) und Befürchtungsskala (BMQ.*concern*), spezifische Erwartungen hinsichtlich der medikamentösen Therapie.

Höhere Scores in der Notwendigkeitsskala korrelierten in der obengenannten Studie mit stärkerer Therapieadhärenz, wohingegen höhere Scores in der Befürchtungsskala mit geringerer Therapieadhärenz einhergingen.

Die Antwortmöglichkeiten werden als 5-stufige Likert Skala angegeben ("1 = stimme überhaupt nicht zu" bis "5 = stimme voll und ganz zu"). Pro Skala werden die Items aufsummiert und auf einer kontinuierlichen Likert-Skala beurteilt.

Die deutsche Version des BMQ (BMQ-D) wird verwendet, um die Therapieadhärenz der Pat. zu quantifizieren (Mahler et al., 2012). Der BMQ-D wurde verwendet nach schriftlicher Einverständniserklärung der Herausgeber Herr Prof. Robert Horne und Frau Dr. Yvonne Nestoriuc, die vor allem für den Entwurf der deutschen Version verantwortlich war.

2.2.4 Der *Arthritis Knowledge Questionnaire*

Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um das Wissen der Patienten über ihre Arthritisform zu erfassen (Edworthy et al., 1995). Er besteht aus zwei Tests, die in drei weitere Subtests unterteilt werden und die Kategorien Selbstmanagement, Arthritis und im Speziellen die Rheumatoide Arthritis abhandeln. Dieser Test weist eine hohe Reliabilität und Validität auf (Cronbachs α zwischen 0,72 und 0,84).

Wir nutzten den speziellen Teil bezüglich der Rheumatoiden Arthritis und ließen diesen durch einen amtlich beglaubigten Übersetzer für Deutsch und Englisch in die deutsche Sprache übersetzen (s. Anhang).

Zusätzlich wurde eine Pilotbefragung bei 50 RA Pat. vor Beginn der Studie durchgeführt, die eine ausreichende Streuung der Antworten zeigte und ein ausreichendes Verständnis der im Fragebogen gestellten Fragen. Der Auszug dieser Fragen wurde, unabhängig vom befragten Patientenkollektiv, in den regelmäßigen Patientenschulungen der Rheumakliniken für die stationären Patienten probatorisch eingesetzt und diese nach ihrer Meinung betreffend Schwierigkeitsgrad befragt. Insbesondere Pat. mit langjähriger RA gaben an, sich mit den gestellten Fragen auszukennen.

Zwei Fragen wurden bei der Auswertung herausgenommen, weil sie nicht als zeitgemäss erschienen (Fragen 4 und 18). Diese Fragen bezogen sich auf RA Medikamente wie Gold und Penicillamin, die kaum noch eingesetzt werden und den Patienten nicht mehr bekannt waren.

2.2.5 Der FE Fragebogen (Fragebogen zur Erwartungshaltung)

In Anlehnung an den Fragebogen, der im Rahmen der BeSt-Studie verwendet wurde und Patientenpräferenzen befragte, wurde ein Fragebogen zur Erwartungshaltung (FE) seitens der Patienten entworfen. Dieser Fragebogen wurde von der Poliklinik für Rheumatologie Uniklinik Düsseldorf auf inhaltliche Konsistenz und verständliche, zielführende Darstellung der Fragen überprüft und in einer gemeinsamen Besprechung über die Endfassung entschieden. Zur Graduierung der Antworten wurde eine Likert Skala gewählt, die jeweils fünf Antwortmöglichkeiten bot (s. Anhang).

Bei dieser prospektiven Befragung mittels FE Fragebogen ging es darum, ob die Pat. davon ausgingen, dass sich ihr Gesundheitszustand durch die neu eingeleitete Basistherapie verbessern wird.

Weitere relevante Fragestellungen umfassten Bedenken zu Nebenwirkungen und zur Applikationsweise des eingesetzten Medikaments. Weitere Fragen, die ähnlich wie in der BeSt-Befragung gestellt wurden, sollten aufzeigen, ob die Pat. dank der neu eingeleiteten Therapie von einer schnellen Besserung ihres Gesundheitszustandes ausgingen und ob sie Cortison gerne einnahmen. Schließlich konnten die Patienten angeben, ob sie die ärztliche Aufklärung über die neue Therapie als ausreichend erachteten.

2.3 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden in der jeweiligen Klinik zunächst namentlich erfasst, um die Abläufe in der klinischen Routine nicht zu behindern und um Datenergänzungen einfacher durchzuführen.

Die studienbezogenen Fragebögen wurden intern mit einer spezifischen Pat.-Nr. pseudonymisiert, deren Matching mit realen Patientenidentifiern nur dem Studienarzt möglich war. Nach Abgabe der Fragebögen erfolgte die Übertragung der pseudonymisierten Patientendaten und -antworten in eine Excel-Datenbank.

Die demografischen Daten wurden aus den Patientenakten und aus den angelegten Arztbriefen bei der Eingangsuntersuchung übernommen. Fehlende Daten wurden aus der Dokumentation für das RABBIT-Register und für die Kerndokumentation über den Studienarzt in Erfahrung gebracht und unter der entsprechenden Pat.-Nr. in die Excel-Datenbank nachgetragen.

Bei Ersteinschluss wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Komorbiditäten, Anzahl der Vortherapien mit Absetzgrund der letzten Therapie und radiologischer Status, eingeteilt nach erosiv oder nicht-erosiv, festgehalten.

Darüber hinaus wurde vom behandelnden Arzt vor Einleitung der Basistherapie der Aktivitätsscore DAS28-CRP, der Patienten-VAS (0-100 mm), Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, die akute Phase Reaktion (CRP, BSG) und die aktuelle tägliche Prednisolondosis in mg erfasst. Der FFbH wurde durch die Pat. am Tag der Erstuntersuchung und beim Followup ausgefüllt. Die Daten der Followup Untersuchung wurden ebenfalls nach Abgabe der Followup Fragebögen pseudonymisiert in die Excel-Tabelle übertragen. Der gesamte Datensatz wurde nach Abschluss der Studie durch die Programme Excel und R Version 3.2.1. ausgewertet.

2.4 Klinische Scores und PRO Instrumente

DAS28

Die Krankheitsaktivität der RA und das klinische Ansprechen werden durch den DAS28 gemessen. Der DAS28 ist ein validierter Kompositionsscore zur Erfassung der Krankheitsaktivität im klinischen Alltag und dient als validiertes Messinstrument in klinischen Studien.

Er setzt sich zusammen aus Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, den akute Phase Parametern (BSG oder CRP) und der Selbsteinschätzung des Pat. bezüglich der Krankheitsaktivität PGA (Patient Global Assessment) (Abb.3).

Die in den 1980er-Jahren entwickelten Kompositionsindizes wie der Lansbury und Mallyat Index wurden über den Index of Disease Activity (IDA) durch den DAS und DAS28 in den 90er Jahren abgelöst (Van Riel, 2014).

Entwickelt wurde der DAS im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie, die das Entscheidungsverhalten des Rheumatologen vor Einleitung und Absetzen einer DMARD-Therapie je nach Aktivität der Erkrankung analysierte.

Betont wurde, dass nur ein zusammengesetzter Score bestehend aus den wesentlichen Komponenten des klinischen Befundes (Schwellung, Druckdolenz der Gelenke), der akute Phase Reaktion und der Patientenselbsteinschätzung die Krankheitsaktivität kategorisieren und kontinuierlich widerspiegeln könne (Van der Heijde et al., 1990; Van der Heijde et al., 1992).

Validiert wurde der DAS an einem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Groningen. Die Pat. wurden je nach Aktivität in eine Gruppe mit hoher und niedriger Krankheitsaktivität eingeteilt. Der DAS war im Vergleich zu anderen Einzelindizes am ehesten in der Lage, zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden.

Darüber hinaus wurden longitudinale Studien über mehrere Jahre durchgeführt, die eine Assoziation des DAS mit dem Funktions-*Outcome* und der radiologischen Progression demonstrierten (Welsing et al., 2004).

Der DAS wurde ursprünglich für die frühe RA (Krankheitsverlauf <3 Jahre) entwickelt. Durch die Langzeitbeobachtung des Patientenkollektivs über 9 Jahre konnten die Daten problemlos auf länger bestehende RA Verlaufsformen extrapoliert werden.

Von den ursprünglich 44 im DAS enthaltenen Gelenken konnte gezeigt werden, dass die Validität und Reliabilität im klinischen Alltag und in den klinischen Studien ebenso für 28 Gelenke gegeben waren (Van Riel, 2014; Prevoo et al., 1995). Die Entwicklung und Validierung des DAS28 erfolgte innerhalb eines Kollektivs von 227 Pat. der Uniklinik Nimwegen mit einer etablierten RA und einer Krankheitsdauer <1 Jahr (Prevoo et al., 1995).

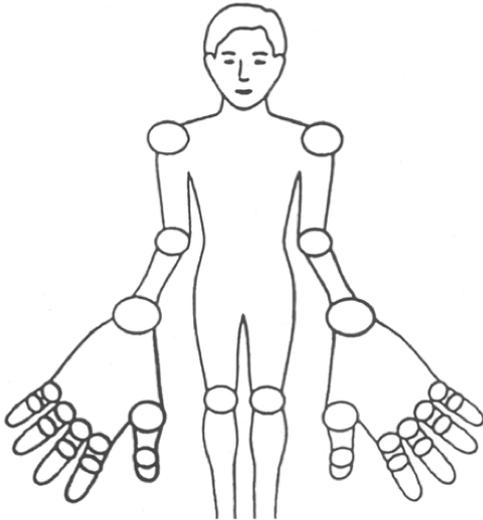
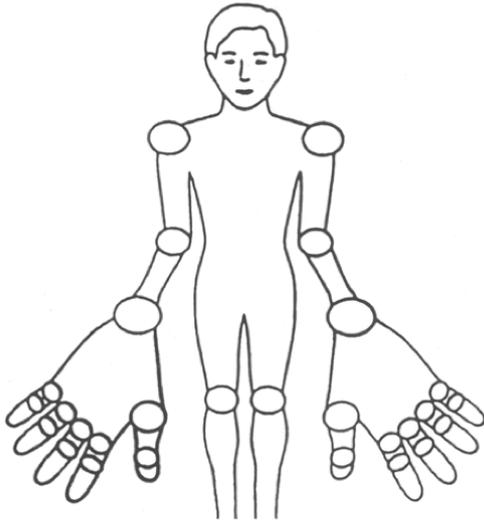
<p style="text-align: center;">Druckschmerzhafte Gelenke</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">1. Anzahl schmerzhafter Gelenke:</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 30px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> </tr> </table> </div>			<p style="text-align: center;">Geschwollene Gelenke</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">2. Anzahl geschwollener Gelenke:</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 30px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30px;"></td> <td style="width: 30px;"></td> </tr> </table> </div>									
<p>3. BSG (mm/h): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 30px; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px;"></td><td style="width: 20px;"></td><td style="width: 20px;"></td></tr></table> oder CRP (mg/l): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 30px; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px;"></td><td style="width: 20px;"></td><td style="width: 20px;"></td></tr></table></p>												
<p>4. Patientenurteil zur Krankheitsaktivität</p> <p style="text-align: center;">Wie aktiv ist Ihre rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen gewesen?</p> <p style="text-align: center;">keine Aktivität <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">5</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">6</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">7</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">8</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">9</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">10</td> </tr> </table> stärkst mögliche Aktivität</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">DAS 28: <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 30px; border-collapse: collapse;"></table></p>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

Abb. 3: Disease Activity Score (DAS28)

Der klassische DAS28-CRP wird nach folgender Formel mit vier Variablen berechnet:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{(\text{Druckschmerzhaftes Gelenke } 28)} + 0,28 \sqrt{(\text{Geschwollene Gelenke } 28)} + 0,36 \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 (\text{Krankheitsaktivität}) + 0,96$$

Ein DAS28-Score $\leq 3,2$ ist mit einer geringgradigen Krankheitsaktivität vereinbar, wohingegen ein DAS28-Score $> 5,1$ eine hoch aktive RA anzeigt. Ist der DAS28 $< 2,6$ spricht man von einer Remission der RA.

EULAR *Response* Kriterien

Als Indikator für das Ansprechen auf eine Basistherapie wurden in einer RA Kohorte der Universitätsklinik Nimwegen die EULAR *Response* Kriterien entwickelt (Van Gestel et al., 1996).

Dabei wurde nach drei Kategorien graduiert, nämlich in gute, mäßige und keine oder auch non *Response*.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine gute EULAR *Response* mit einem geringeren Risiko der Funktionseinschränkung korrelierte. In diesem Fall zeigte sich eine gute Korrelation mit den HAQ-Ergebnissen sowie mit dem radiologisch nachweisbaren Gelenkschaden. Dementsprechend ist eine schlechte *Response* nach EULAR mit dem Risiko der radiologischen Progression behaftet.

Verglichen mit der ACR *Response* konnten gleich gute Ergebnisse erzielt werden, betreffend Grad der Krankheitsaktivität, Grad der Verbesserung und Assoziation mit radiologischen Veränderungen (Van Gestel et al., 1999), so dass die europäischen Kriterien den amerikanischen gleich gestellt wurden.

Tabelle 3: **EULAR *Response* Kriterien DAS28** (Van Gestel et al., 1996)

DAS28- Verbesserung und DAS28 nach Ansprechen :	>1.2	>0.6 und ≤1.2	≤0.6
≤3.2	gutes Ansprechen	mäßiges Ansprechen	schlechtes Ansprechen
>3.2 und ≤5.1	mäßiges Ansprechen	mäßiges Ansprechen	schlechtes Ansprechen
>5.1	mäßiges Ansprechen	schlechtes Ansprechen	schlechtes Ansprechen

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Der FFbH ist ein validiertes Instrument zur Erfassung des Funktionsstatus bei Pat. mit RA. Dieses besteht aus 18 Items, die den Grad der Ausführung von Tätigkeiten im täglichen Leben abfragen. Der Pat. kann dabei zwischen 3 Kategorien wählen, um seine Einschränkung bei der Durchführung alltäglicher Tätigkeiten zu beschreiben (s. Anhang).

Anschließend wird eine Prozentzahl ermittelt, die den aktuellen Funktionsstatus verglichen mit der maximal erreichbaren Funktion angibt (Raspe et al., 1990). Der FFbH gehört zu einem obligatorischen PRO Messinstrument in der rheumatologischen Therapieevaluation und wird sowohl bei der Eingangsuntersuchung als auch in den Kontrolluntersuchungen erhoben. Er wird nach folgender Formel ausgewertet:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = \frac{\text{erreichte Punktzahl (1)} \times 100}{2 \times \text{Anzahl der gültigen Antworten}}$$

Da im englischsprachigen Raum und vor allem in klinischen Studien der Health Assessment Questionnaire (HAQ) zur Funktionserfassung benutzt wird und den am häufigsten eingesetzten patientendefinierten Endpunkt in klinischen Studien darstellt, wurde eine Formel entwickelt, welche die Möglichkeit einer Umrechnung der FFbH-Werte in äquivalente HAQ-Werte bietet (Lautenschläger et al., 1997).

Patienten Visuelle Analogskala (VAS)

Eine validierte, eindimensionale Erfassung der Schmerzqualität und des Gesundheitszustandes, auch im Rahmen des DAS28 wird durch die Visuelle Analogskala ermöglicht. Der Pat. gibt seine derzeitige Krankheitsaktivität mit einem Wert von 0 (überhaupt keine Aktivität) bis 100 mm (maximale Aktivität) an.

Aktuelle Daten heben den Schmerz gefolgt von der Morgensteifigkeit als direkte Determinanten der Patienten-VAS hervor bei mäßig bis stark aktiver RA (Ward et al., 2016).

2.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit dem Statistik-Programm R Version 3.2.1 (The R Foundation for Statistical Computing) im Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) ausgewertet.

Zunächst wurden die Rohdaten aus der Excel-Datenbank eingelesen und auf Plausibilität kontrolliert. Der Datensatz mit der Pat.-Nr. 60 (Patient mit Bronchialkarzinom) wurde bei fehlendem Followup aus der Wertung ausgeschlossen.

Die epidemiologischen Daten (Geschlechtsverteilung, Alter, Schulbildung) und Krankheitsspezifika (Krankheitsdauer, Seropositivität, Anzahl der Therapien, Biologikaeinnahme) wurden absolut und in % berechnet.

Die Fragebögen zur Baseline wurden einzeln ausgewertet. Im Fragebogen zur Erwartungshaltung wurde die Anzahl der Pat. ermittelt, die jeweils die Antwortmöglichkeit 1-5 nach der Likert Skala angab.

Der SF-36 wurde in den einzelnen Subskalen aufgetrennt und jeweils der Median, IQR ermittelt. Zusätzlich wurden die Summen-Scores (Median, IQR) der psychischen und physischen Gesundheit errechnet.

Der BMQ wurde in die einzelnen Kategorien des allgemeinen und speziellen Teils unterteilt, und die Werte wurden nach Median, IQR einzeln berechnet. Die BMQ Kategorien übermäßiger Medikamentengebrauch, Schaden und Nutzen wurden auf einen Punktescore von 4-20 ausgewertet, wobei hohe Werte einen angenommenen häufigen Medikamentengebrauch, eine angenommene höhere Schädlichkeit von Medikamenten und ein angenommenes Überwiegen des Nutzens von Medikamenten bedeuteten. Die speziellen Kategorien Empfindlichkeit, Notwendigkeit und Befürchtung wurden auf einer Skala von 5-25 Punkten ausgewertet, wobei höhere Scores einer höheren Wahrnehmung der obengenannten Kategorien entsprachen.

Beim Arthritis Knowledge Questionnaire wurde die Gesamtanzahl der richtigen Antworten (Median, IQR) zu 18 Fragen ermittelt. Die unzeitgemässen Fragen 4 und 14 wurden aus der Wertung herausgenommen.

Im Coping Fragebogen FSS wurden die Werte (Median, IQR) der zwei Subskalen (Katastrophisierung, Aktives Coping) nach einem Punktescore zwischen 0 und 5 kalkuliert. Hohe Werte deuteten jeweils auf hohe Katastrophisierungs- respektive Coping-Tendenz hin. Der FFbH (Median, IQR) wurde nach der standardisierten Formel von Lautenschläger et al. in den HAQ umgerechnet.

Zum Einschlusszeitpunkt und nach 4 Monaten wurden die Resultate (Median, IQR) des DAS28, der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (SJ, TJ), der akute Phase Reaktion (CRP, BSG) und der Patienten-VAS in R erhoben.

Korrelationsmatrix anhand eines Korrelogramms

Zu Baseline wurde eine Korrelationsanalyse der einzelnen zuvor berechneten Variablen durchgeführt, um positive und negative Korrelationen anhand einer Korrelationsmatrix zu visualisieren. Dabei wird der Korrelationswert abhängig von Zeichen (positiv, negativ) und Größe in Kreisen dargestellt anhand von zwei Farben, deren Intensität zunimmt, sobald sich der Wert von Null unterscheidet. Blaue Farbe entspricht den positiven Werten, rote Farbe den negativen Werten, und je intensiver die Schattierung (0-100%), desto größer die Korrelation. Die Kreise werden im Uhrzeigersinn gefüllt bei positiven, gegen den Uhrzeigersinn bei negativen Werten. Ähnliche Variablen werden nacheinander gruppiert, um das angenommene Korrelationsmuster der Variablen untereinander besser zu veranschaulichen (Friendly, 2002).

Die EULAR *Response* der Gesamtpopulation wurde in R in die Kategorien *good*, *moderate*, *non Response* eingeteilt und schließlich in den einzelnen Behandlungsgruppen (sDMARD, bDMARD) berechnet.

Schließlich wurde die Änderung der einzelnen DAS28-CRP-Komponenten zwischen Baseline und nach vier Monaten ermittelt.

Random Forests

Ein Random Forest ist ein statistisches Verfahren, das 1999 von Breiman an der Berkeley Universität entwickelt wurde und zur Klassifikation sowie Regression von Daten verwendet wird (Breiman, 1999).

Jeder Random Forest besteht aus einzelnen Bäumen, die zufällig generiert werden und Entscheidungen treffen. Diese Entscheidungspfade werden in Knoten unterteilt (Wurzelknoten, Endknoten).

Ziel der Random Forests ist es, die Zusammenhänge zwischen Einfluss- und Zielvariablen zu explorieren.

Sie wurden verwendet, um diejenigen Variablen zu identifizieren, welche die Änderung der *Outcome* Variablen (VAS, TJ, SJ, CRP) vorhersagen. Die Darstellung der Variablen erfolgte in absteigender Reihenfolge. Je höher die Positionierung der Variablen, desto besser die Erklärung der *Outcome* Parameter.

Vorteil dieses Verfahrens ist die Anwendung bei Datensätzen, in denen die Anzahl der Einflussvariablen die Zahl der Zielvariablen übersteigt und eine konsistente Schätzung der Zielwerte ermöglichen, da viele Entscheidungsbäume die Varianz reduzieren.

Regressionsmodelle

Hinsichtlich der Schätzwerte in der Regression wurden die Zielvariablen VAS, TJ, SJ und CRP nach der Veränderung zwischen dem Zeitpunkt nach 4 Monaten (T4) und der Baseline (T0) modelliert. Im Mittel haben sich diese vier Werte reduziert, d.h. die Mittelwerte der Differenzen waren negativ. Negative Werte bei *Estimate* deuteten auf Einflussfaktoren, die ein Absinken in VAS, TJ, SJ und CRP begünstigen, positive Werte verringerten das Absinken.

Das Modell wurde sukzessive über das AIC (Akaike Information Criterion) aufgebaut (Burnham und Anderson, 2004).

In einem Prädiktionsmodell zur Gesamt DAS Abnahme wurden schliesslich diejenigen Faktoren überprüft, die bereits in der Analyse der Einzelkomponenten eine Rolle spielten. Dabei wurden alle Variablen erfasst, die in mindestens einem Regressionsmodell der Einzelkomponenten auffällig geworden sind. Um die einzelnen Skalen im Regressionsmodell der vorherigen Analysen vergleichbar zu machen, wurden die unabhängigen Variablen normiert, d.h. durch ihre Standardabweichungen dividiert. Nach Adjustierung nach potentiellen Confoundern (Geschlecht, Schulbildung) wurden die relativen Effektstärken der einzelnen Einflussfaktoren berechnet. Genau wie in den vorherigen Regressionsmodellen deutete ein negatives Vorzeichen bei *Estimate* auf Faktoren hin, die die DAS-Abnahme im Verlauf begünstigen, ein positives Vorzeichen auf Faktoren, die eine Response behindern.

3. Ergebnisse

3.1 Deskription der Population

Insgesamt wurden die Datensätze von 99 Pat. ausgewertet. Die Geschlechtsverteilung war 74 Frauen und 25 Männer mit einem medianen Alter von 62 Jahren IQR (53,5; 70).

Die Schulbildung der Studienpopulation verteilte sich wie folgt:

11 Personen ohne Schulabschluss, 36 mit Hauptschulabschluss, 37 mit mittlerer Reife und 15 mit Abitur.

Rheumafaktor-Positivität lag bei 72 Pat. vor, ACPA-Positivität bei 75 Pat..

53 RA Pat. wurden neu auf ein Biologikum (bDMARD) eingestellt, 46 Pat. auf ein synthetisches bzw. konventionelles DMARD (sDMARD).

Die Baseline Charakteristika, inklusive Vortherapien, sind in Tabelle 4, 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 4: **Baseline Charakteristika**

Baseline	Gesamtpopulation (n=99)	bDMARD n= 53	sDMARD n= 46
Frauen n (%)	74 (74.7%)	40 (75.5%)	34 (73.9%)
Alter (Frauen); Median, IQR	58 (53; 69)	62 (50; 70)	61.5 (56.25; 70)
Krankheitsdauer (J), Median, IQR	5.5 (2; 13)	6 (2; 15)	4 (2; 9)
RF Positivität n (%)	72 (72.7%)	41 (77.4%)	31 (67.4%)
ACPA Positivität n (%)	75 (75.8%)	41 (77.4%)	34 (73.9%)
TJ (Median,IQR)	4 (3; 6)	5 (3; 7)	4 (3; 6)
SJ (Median,IQR)	4 (2; 6)	4 (2; 6)	4 (2; 5)
DAS28, (Median,IQR)	3.8 (3.4; 4.3)	4.0 (3.4; 4.4)	3.8 (3.4; 4.2)
Erosionen n (%)	76 (76.8%)	44 (83%)	32 (69.6%)

Tabelle 5: **Schulbildung**

Patienten (n=99)	keine	Hauptschule	Realschule	Abitur
Gesamt absolut, %	11 (11.1%)	36 (36.3%)	37 (37.4%)	15 (15.2%)
Männer (n=25) absolut, %	0 (0%)	16 (64%)	5 (20%)	4 (16%)
Frauen (n=74) absolut, %	11 (14.9%)	20 (35.0%)	32 (43.2%)	11 (14.9%)

Tabelle 6: Vortherapien zu Baseline

Vortherapie	Anzahl Pat. n (%)
Gold	11 (11.1%)
Methotrexat	62 (62.6%)
Hydroxychloroquin	1 (1%)
Sulfasalazin	15 (15.2%)
Leflunomid	4 (4%)
Etanercept	1 (1%)
Adalimumab	3 (3%)
Certolizumab	1 (1%)
Keine	1 (1%)

Biologikanutzung zu Baseline

Die Patienten unter bDMARD Therapie waren durchschnittlich 3 Jahre jünger als diejenigen unter sDMARD Therapie und hatten eine längere Krankheitsdauer (Median; IQR). Ein Vergleich der jeweiligen Gruppen zu Baseline ist in Tabelle 4 abgebildet.

3.2 Auswertung der Fragebögen zu Baseline

Fragebogen zur Erwartungshaltung (FE)

Die globalen Erwartungen der Patientenpopulation zur Basistherapie wurden zu Baseline erfasst.

Dabei ging die Hälfte der Patienten, 49.5%, eher von einer Besserung ihres Gesundheitszustandes durch die eingeleitete Therapie aus. Ein Prozentsatz von 31.3% ging sicher von einer Besserung des Gesundheitszustandes aus und 19.2% der Patienten war unentschlossen. Mehr als die Hälfte der Patienten, 50.5%, erwartete eher eine schnelle Linderung durch die neue Therapie, 16.2% der Patienten gingen sicher davon aus und nur 1% ging überhaupt nicht von einer schnellen Linderung aus.

Ein Anteil von 39.4% der Patienten gab an wenig Angst vor der neuen medikamentösen Therapie zu haben, während 12.1% sehr ängstlich eingestellt waren. Dagegen gaben 9.1% und 14.1% der Patienten an überhaupt keine, respektive wenig Angst vor der neuen Therapie zu haben.

In Bezug auf die Anwendungsweise des neuen Medikaments gaben 33.3% bzw. 29.3% der Befragten an überhaupt keine, respektive eher keine Angst zu verspüren, während 20.1% und 5.1% eher ängstlich bzw. sehr ängstlich eingestellt waren.

Die Mehrheit der Patienten, 37.4% bzw. 32.3% fühlten sich eher bzw. sehr gut aufgeklärt über das neue Medikament, 20% der Patienten waren unentschlossen. Lediglich 3% der Patienten gaben an, überhaupt nicht aufgeklärt zu sein über die neue Therapie.

Schließlich gab der Großteil der Patienten, 41.4% bzw. 20.2%, an eher/ sehr ungerne Cortison begleitend einzunehmen. Ein Anteil von 18.2% war unentschlossen und 10.1% bzw. 9.1% hatten überhaupt keine/ eher keine Bedenken gegenüber Cortison.

Die detaillierte Auswertung des Fragebogens zur Erwartungshaltung ist in den folgenden Abb. 5-10 dargestellt.

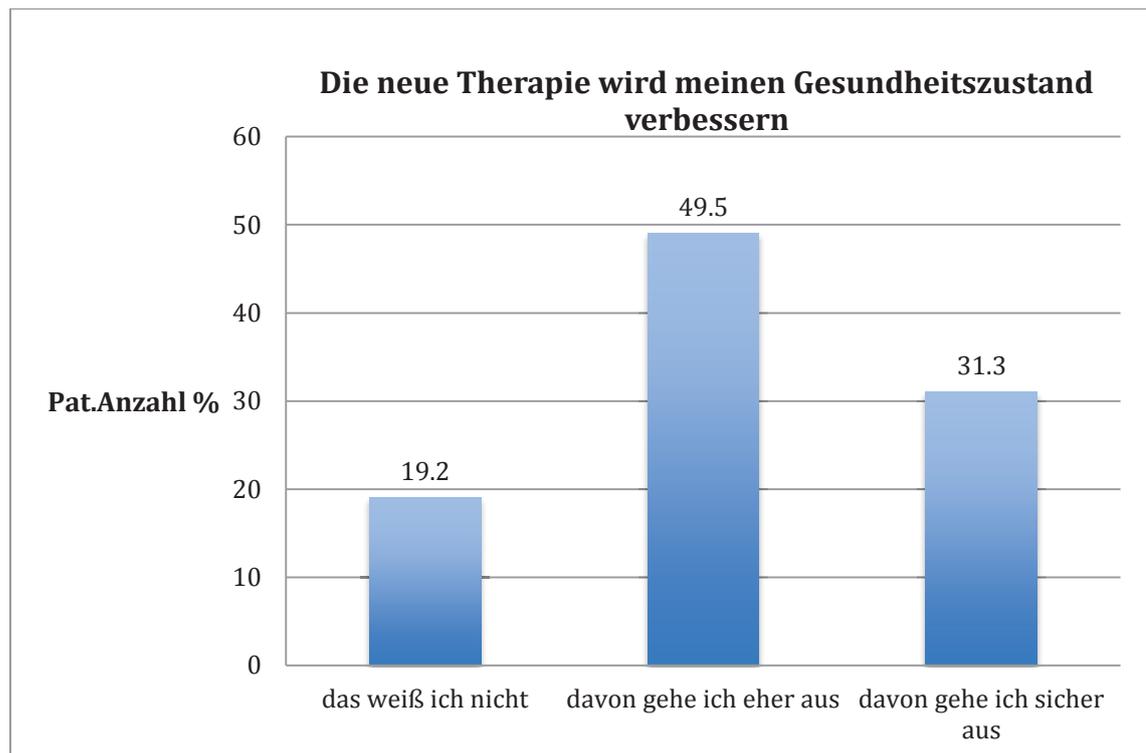


Abb.5: FE-Frage 1

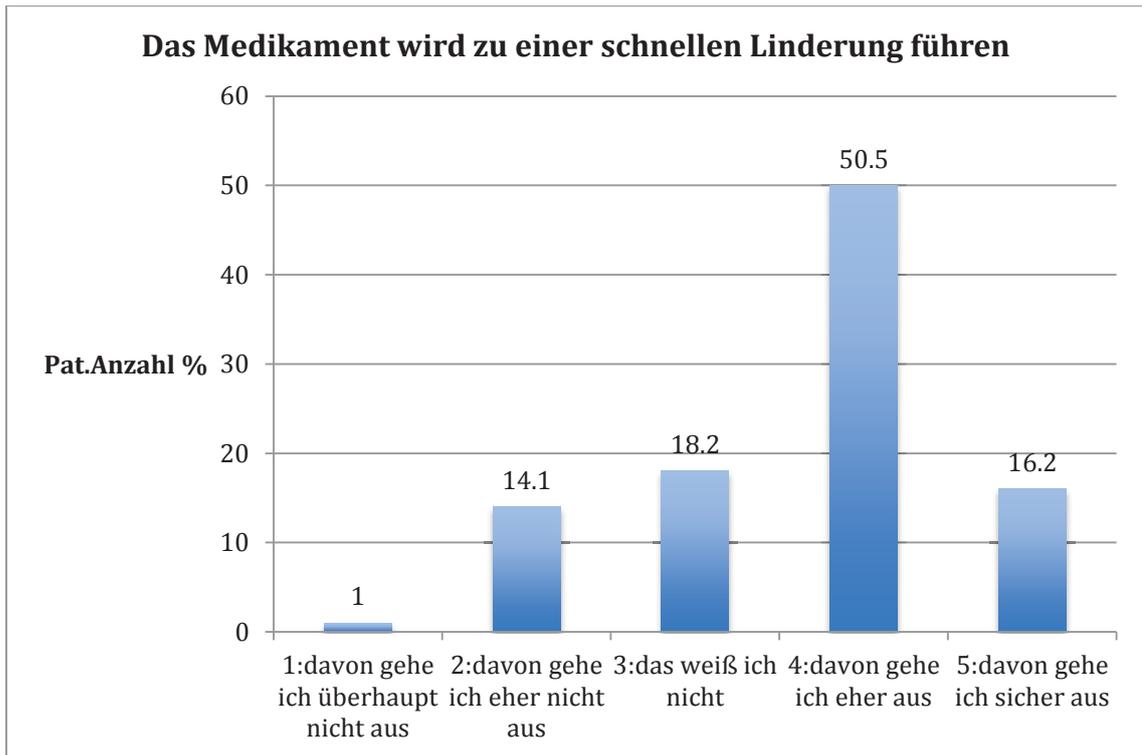


Abb.6: FE-Frage 2

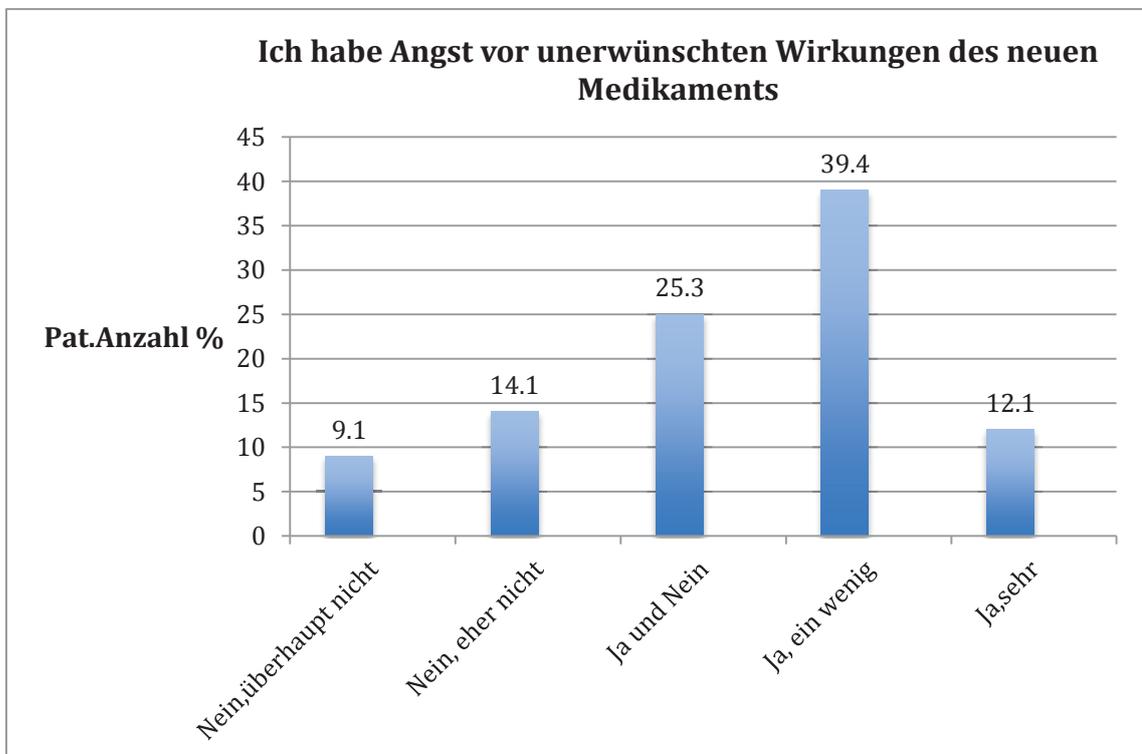


Abb.7: FE-Frage 3

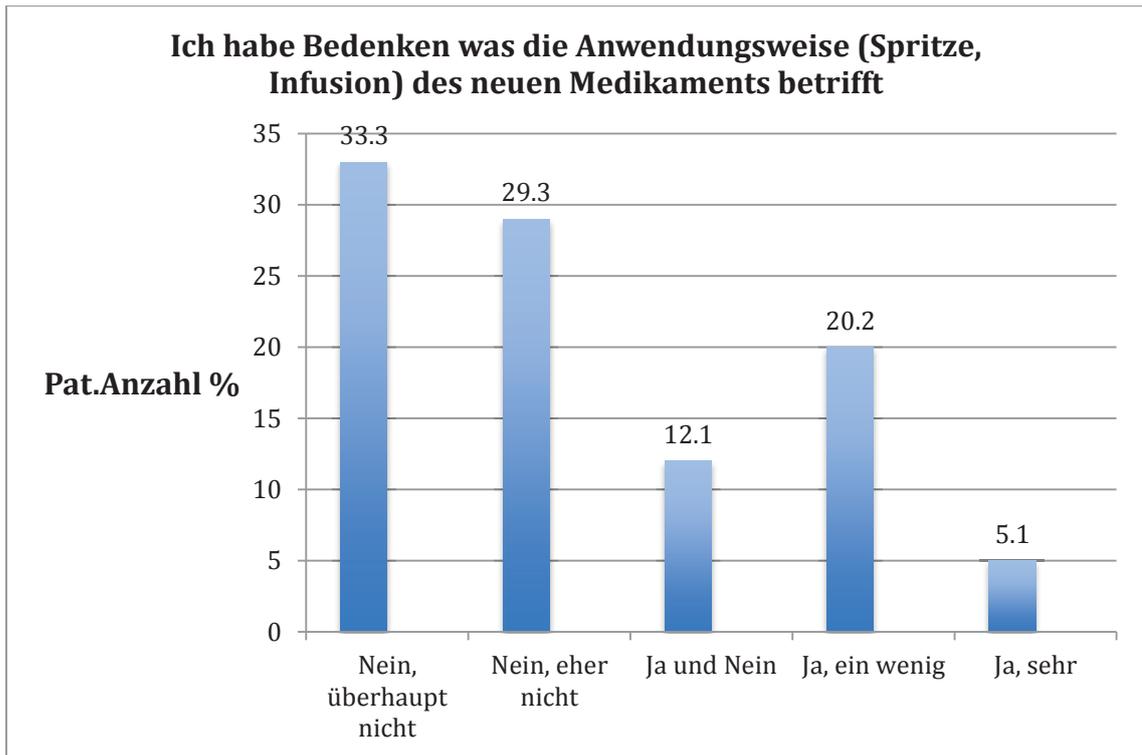


Abb.8: FE-Frage 4

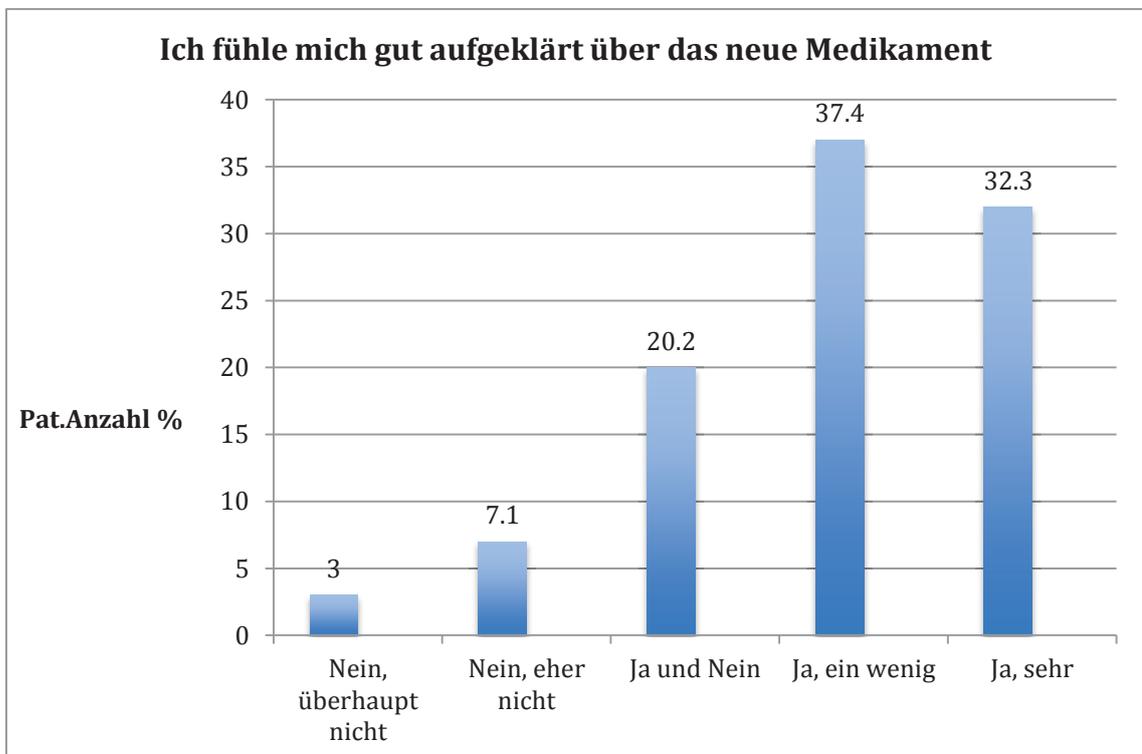


Abb.9: FE-Frage 5

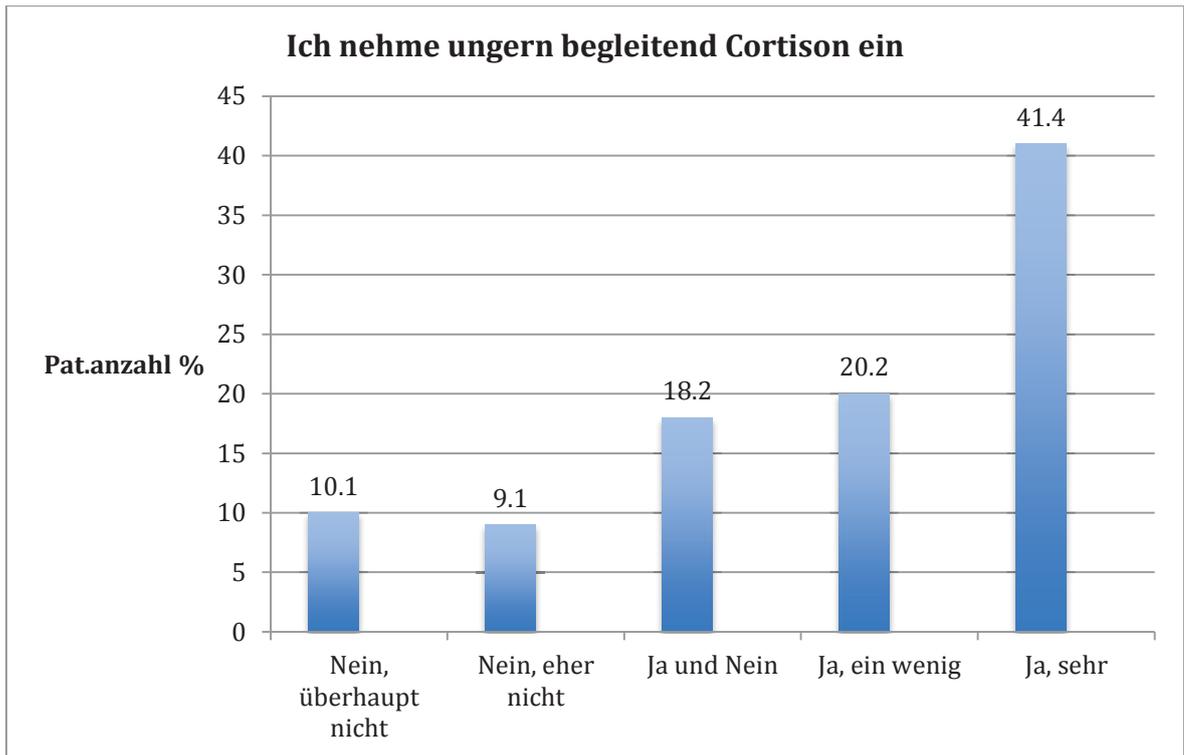


Abb.10: FE-Frage 6

SF-36

Die Ergebnisse der 8 Subskalen des SF-36 sind in Tabelle 7 dargestellt. Der mediane Score der psychischen Summenskala betrug 40.91 IQR (33.59; 54.3).

Der mediane Score der körperlichen Summenskala betrug 29.47 IQR (24.51; 35.48).

Tabelle 7: SF-36 Ergebnisscores

SF-36 Subskala	Score (Median; IQR)
Körperliche Funktionsfähigkeit	45 (30; 65)
Körperliche Rollenfunktion	0 (0; 0)
Körperliche Schmerzen	22 (12; 41)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	40 (30; 55)
Soziale Funktionsfähigkeit	62.5 (37.5; 75)
Vitalität	35 (25; 45)
Emotionale Rollenfunktion	33.3 (0; 100)
Psychisches Wohlbefinden	60 (44; 72)

BMQ

Die generellen Einstellungen der Patienten zu Medikamenten werden anhand der Scores der Domänen übermässiger Medikamentengebrauch, Schaden und Nutzen von Medikamenten und Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten ausgedrückt.

Die spezifischen Einstellungen zu Medikamenten bildet der Score der Domänen Notwendigkeit von Medikamenten und Befürchtung vor medikamentösen Nebenwirkungen ab.

Dabei gilt, dass der niedrigste Summenscore einen niedrigen Glauben an die jeweilige Aussage, der höchste Summenscore einen hohen Glauben daran ausdrückt.

Unsere Population geht mit einem medianen Score von 12 (10.25; 14), von einem erreichbaren Scorebereich zwischen 4 und 20, davon aus, dass Medikamente übermässig gebraucht werden d.h. sie nimmt einen mässigen Medikamentengebrauch an.

Sie geht mit einem medianen Score von 16 (14; 18) von einem hohen Nutzen der Medikamente aus vs. einen medianen Score von 10 (8; 12), der eine wahrgenommene geringe Schädlichkeit der Medikamente widerspiegelt.

Die Patienten geben einen medianen Score von 12 (10; 15) an, der eine mässige Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten ausdrückt.

Der mediane Score von 21 (19; 23) drückt eine angenommene hohe Notwendigkeit der Medikamente aus.

Die Auswertung der einzelnen BMQ-Dimensionen (Median; IQR) sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: BMQ Ergebnisscores

BMQ Subskala	Median; IQR
Übermässiger Medikamentengebrauch (Score 4-20)	12 (10.25; 14)
Schaden (Score 4-20)	10 (8; 12)
Nutzen (Score 4-20)	16 (14; 18)
Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten (Score 5-25)	12 (10; 15)
Notwendigkeit (Score 5-25)	21 (19; 23)
Befürchtung (Score 5-25)	14 (11.75; 16.25)

Der Arthritis Knowledge Questionnaire ergab eine mediane Gesamtzahl richtiger Antworten von 7 (IQR 5; 9) von insgesamt 18 möglichen richtigen Antworten. Das Wissen unserer Patienten zu ihrer Erkrankung war somit eher gering.

Der mediane Summenscore des FSS-Coping-Fragebogens lag für die Katastrophisierungsskala bei 1.83 IQR (1.11; 2.44) und für die Active Coping Skala bei 2.78 (2.22; 3.11) von einem möglichen Wertebereich zwischen 0 und 5.

Die jeweiligen FSS Summenscores drücken eine niedrige bis mässige Tendenz unserer Patienten zur Katastrophisierung und eine mässige bis hohe Tendenz zu aktivem Coping aus.

Der mediane FFbH Score lag zum Einschlusszeitpunkt bei 66.67 (IQR 45.67; 81.94). Der umgerechnete mediane HAQ Score lag bei 1.29 (0.87; 1.88).

3.3 Korrelationsanalyse zu Baseline

Die Korrelationsmatrix (Abb. 11) zeigt die Korrelation der einzelnen Variablen zum Einschusszeitpunkt. Die Interpretationsbeispiele lauten folgendermaßen:

Ein großer Glaube an Schädlichkeit von Medikamenten (BMQ.harm) korreliert mit einer höheren Befürchtungsskala (BMQ.concern).

Wenig Wissen über die RA (*Arthritis Knowledge.points*) korreliert mit größerem Glauben an Schädlichkeit von Medikamenten (BMQ.harm).

Viel Wissen über die RA (*Arthritis Knowledge.points*) korreliert dagegen mit einem größeren Glauben an den Nutzen der Medikamente (BMQ.benefit).

Ein hoher Summenscore der Dimension SF-36 körperliche Schmerzen (SF-36.pain) korreliert mit einem niedrigen Score der FSS-Katastrophisierungsskala (FSS.cata).

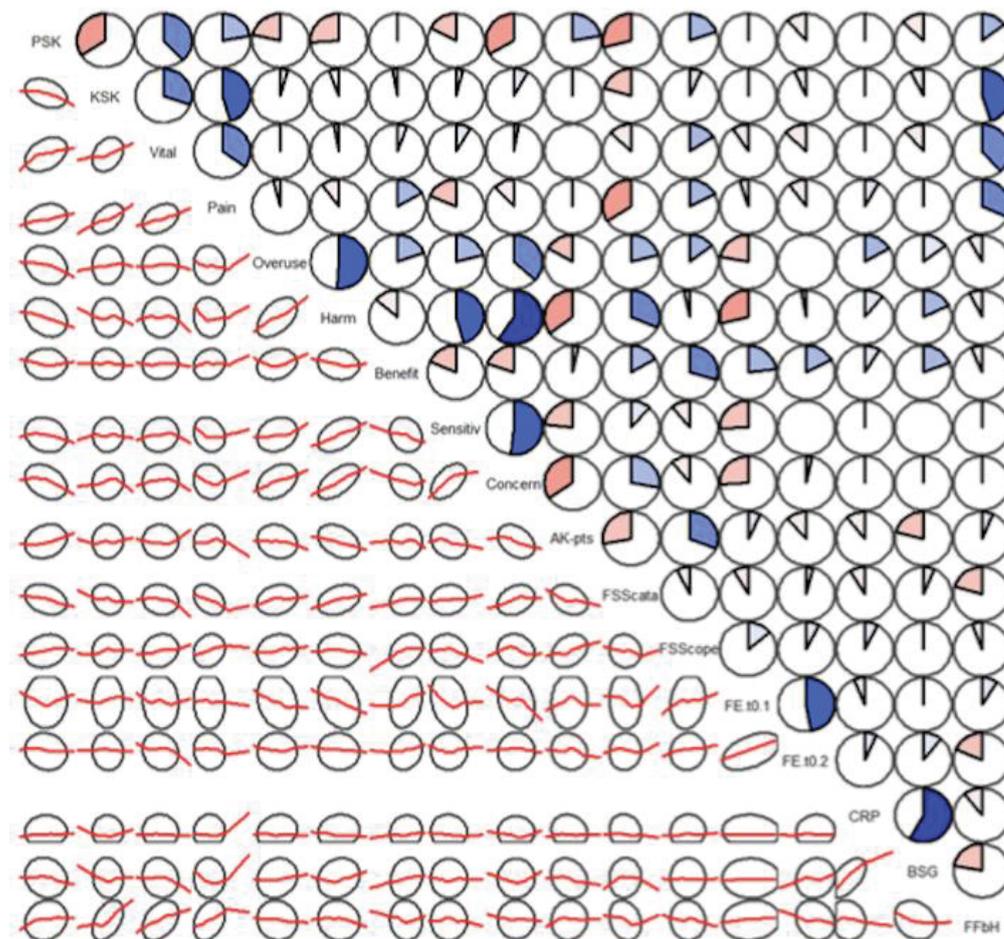


Abb. 11: Korrelationsmatrix: rot = neg. Korrelation, blau = pos. Korrelation

Biologikanutzung zu Baseline

Es gab keine Evidenz für einen Zusammenhang der Biologikaeinnahme zu Baseline mit dem Alter ($p=0,20$) und dem initialen DAS28 der Patienten ($p=0,67$).

Die Daten zeigen eine leichte Assoziation zwischen Biologikaeinnahme und der Krankheitsdauer ($p=0,09$).

3.4 Vergleich Followup gegen Baseline

Die Ausgangswerte (Zeitpunkt T0), Followup Werte nach vier Monaten (Zeitpunkt T4) der Outcome Variablen DAS28, BSG, CRP und VAS werden in Tabelle 9 veranschaulicht. Der mediane Followup-Zeitraum in Tagen betrug 107 (IQR 92; 125).

Die EULAR Response nach vier Monaten verteilte sich wie folgt (absolut, in %):

27 (27.3%) Patienten mit *non Response*, 21 Patienten (21.2%) mit *moderate Response* und 51 Patienten (51.5%) mit *good Response*.

Ein Patientenanteil von 47% unter Biologikatherapie erreichte eine *good Response* vs. 57% der Patienten unter sDMARD. Eine *moderate Response* wurde am stärksten bei Patienten unter bDMARD erreicht 28% vs. 13% der sDMARD Gruppe.

Schliesslich lag der Anteil der *Non Responder* bei 25% in der bDMARD Gruppe verglichen mit 30% in der sDMARD Gruppe.

Die EULAR Response Verteilung nach der jeweiligen Behandlungsgruppe (bDMARD, sDMARD) zeigt die Abbildung 12.

Tabelle 9: Vergleich Baseline/ Followup

Outcome Variablen	Baseline (T0) Median; IQR	Followup (T4) Median; IQR
DAS28	3.8 (3.39; 4.3)	2.46 (1.65; 3.3)
BSG (mm/h)	30 (18; 47)	20 (10; 30)
CRP (md/dl)	1 (0.4; 3.2)	0.6 (0.3; 1)
Pat.-VAS (0-100 mm)	62 (50; 63.19)	30 (20; 50)

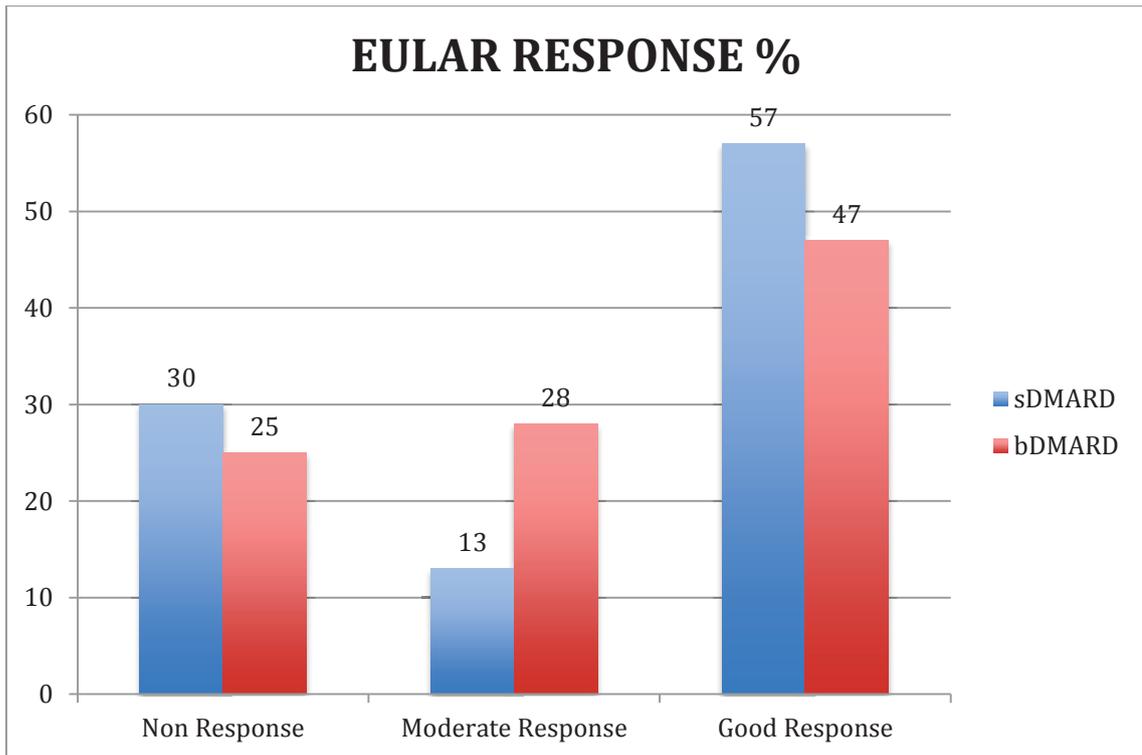


Abb.12: EULAR Response bDMARD vs. sDMARD

DAS28-Einzelveränderungen

Die Veränderung der DAS28 Einzelkomponenten (Differenz T4-T0) wird in Tabelle 10 dargestellt (Median, IQR). Eine negative Differenz bedeutet ein Absinken der Einzelwerte. Die prozentuale Änderung der DAS28-Variablen wird als Diagramm nachfolgend dargestellt (Abb. 13).

Tabelle 10: Differenz (T4-T0) der DAS-Komponenten

Outcome Variable	Differenz T4-T0 (Median; IQR)
BSG (0-100 mm/h)	-10 (-24; 0)
TJ	-2 (-5; -1)
SJ	-2 (-4; -1)
CRP (mg/dl)	-0.3 (-2.3; 0)
Pat.-VAS (0-100 mm)	-23 (-44.5; -6.5)
DAS28	-1.34 (-2.16; -0.55)

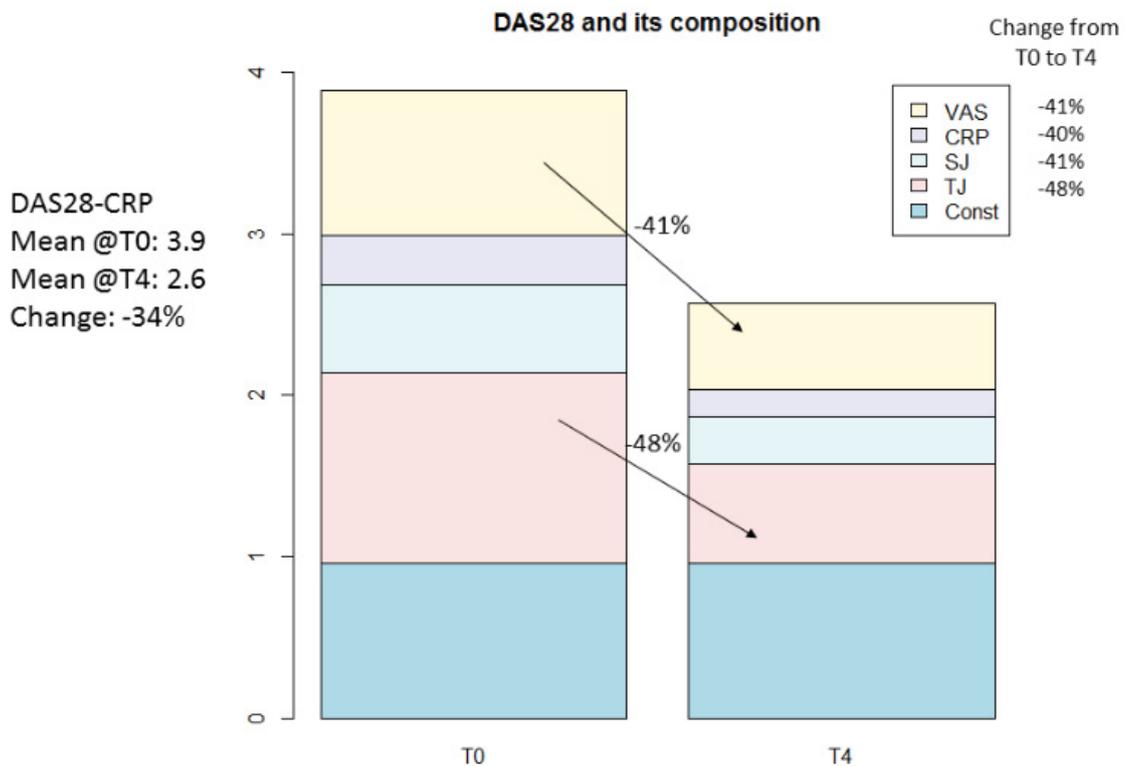


Abb.13: DAS28 und Komponentenänderung zwischen T0 und T4

3.5 Ergebnisse der Einflussvariablen auf die Outcome Parameter

Die Prädiktion nach Random Forests identifizierte die BMQ Befürchtungsskala (BMQ.*concern*), die Erwartung einer schnellen Linderung durch die medikamentöse Therapie (FE_t0_02) und die CRP-Abnahme (diffCRP) als diejenigen Einflussvariablen, die die VAS-Veränderung zwischen Baseline und Followup am Besten erklärten.

Den geringsten Einfluss auf die VAS-Änderung nahmen die initiale Einstellung zur Cortisoneinnahme (FE_t0_06), die initiale BSG (BSG_t0), die SF-36 Skala der körperlichen Rollenfunktion (SF-36.*rolph*) und die Aufklärung über die Therapie (FE_t0_05).

Die längere Krankheitsdauer (KHdauer), die BMQ-Befürchtungsskala (BMQ.*concern*) und die SF-36 Skala Vitalität (SF-36.*vital*) erklärten am meisten die Abnahme der druck-schmerzhaften Gelenke. Am wenigsten wurde die TJ Abnahme durch die initiale BSG (BSG_t0), die Einnahme eines Biologikums (isBio_t0), die FSS Katastrophisierungsskala (FSS.*cata*) und die SF-36 Skala der körperlichen Rollenfunktion (SF-36.*rolph*) erklärt.

Die Abnahme der geschwollenen Gelenke wurde am besten durch die CRP-Differenz (diffCRP), initiale BSG (BSG_t0), Krankheitsdauer (KHdauer) und die Bedenken gegenüber der Anwendungsweise der Medikamente erklärt (FE_t0_04).

Am wenigsten wurde die Abnahme der geschwollenen Gelenke durch zwei SF-36-Skalen erklärt, körperliche Rollenfunktion (SF-36.*rolph*) und allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36.*ghp*), sowie durch Einnahme eines Biologikums (isBio_t0) und der Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen (FE_t0_03).

Die erklärenden Faktoren bei der CRP-Änderung waren der initiale CRP-Wert (CRP_t0) sowie die initiale BSG (BSG_t0). Die Faktoren mit dem geringsten Einfluss auf die CRP-Änderung waren das Alter, die SF-36 Skala der körperlichen Rollenfunktion (SF-36.*rolph*), Einnahme eines Biologikums und die BMQ-Empfindlichkeitsskala gegenüber Medikamenten (BMQ.*sens*).

Insgesamt ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Random Forests und den konventionellen Regressionsmodellen, deren Ergebnisse nachfolgend dargelegt werden.

3.6 Ergebnisse der Regressionsmodelle

Prädiktion der VAS-Abnahme

Anhand der Regressionsmodelle zeigte sich, welche Variablen zum Einschlusszeitpunkt T0 ein nennenswertes Absinken der einzelnen DAS-Dimensionen (VAS, TJ, SJ, CRP) vorhersagen.

Im Regressionsmodell stellte sich heraus, dass Frauen im Durchschnitt ein um 16.3 mm geringeres Absinken der VAS-Skala aufwiesen als Männer ($p=0,02$).

Ein stärkerer Glaube an eine schnelle Linderung der Beschwerden durch die Therapie (FE_t0_2) führte im Schnitt zu 8.5 mm mehr Absinken der VAS-Skala ($p=0,004$).

Jede Erhöhung in der BMQ-Subskala Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten (BMQ.sens) um einen Punkt führte im Schnitt zu 2 mm mehr Abfall der VAS-Skala ($p=0,013$).

Jede Erhöhung der BMQ-Subskala Befürchtung (BMQ.concern) um einen Punkt führte im Schnitt zu 4.6 mm weniger Abfall der VAS-Skala ($p=0,001$).

Nicht signifikant war die Erhöhung der SF-36-Subskala Schmerz (SF-36.pain) um einen Punkt, welche im Schnitt zu 0.258 mm weniger Abfall der VAS führte ($p=0,106$).

Prädiktion der TJ-Abnahme

Das Regressionsmodell zeigt, dass eine Erhöhung der Krankheitsdauer um ein Jahr im Durchschnitt zu einer Reduktion der Anzahl von druckschmerzhaften Gelenken (TJ) um 0.26 führte ($p=0,001$).

Jede Erhöhung der Schulbildung um eine Kategorie führte im Schnitt zu 0.94 weniger TJ ($p=0,017$).

Jede Erhöhung des initialen CRP- Wertes um eine Einheit (mg/dl) führte zu 0,62 mehr ($p=0,0007$) Abfall der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke. Jede Erhöhung der BSG um eine Einheit (mm/h) führte dagegen zu 0.059 ($p=0,0025$) weniger Abfall der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke.

Jede Erhöhung der BMQ-Subskala übermäßiger Medikamentengebrauch (BMQ.overuse) um einen Punkt führte zu 0.36 weniger TJ ($p=0,0037$).

Jede Erhöhung der BMQ-Subskala Schädlichkeit (BMQ.harm) um einen Punkt ist nach 4 Monaten mit durchschnittlich 0.46 weniger TJ assoziiert ($p=0,0008$).

Jede Erhöhung der BMQ-Subskala Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten (BMQ.sens) um einen Punkt führte im Schnitt zu 0.17 weniger TJ ($p=0,03$).

Je höher die FSS-Katastrophisierungsskala (FSS.cata) desto deutlicher fällt die Zahl der TJ ab ($p=0,013$).

Eine Erhöhung der SF-36-Subskala körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36.pfi) um einen Punkt zu T0 führte im Follow-up zu einer Abnahme der TJ um 0.02 Punkte ($p=0,13$), und eine Erhöhung der SF-36-Subskala körperliche Rollenfunktion (SF-36.rollph) um einen Punkt zu einer Abnahme der TJ um 0.05 Punkte ($p=0,001$).

Prädiktion der SJ-Abnahme

Jede Erhöhung der Krankheitsdauer ($p=0,001$) und jede Erhöhung der Schulbildung (Kategorien: kein Abschluss, Hauptschule, Realschule, Abitur) ($p=0,018$) führten zu einer Abnahme der Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJ), und zwar um 0.2 pro Jahr Krankheitsdauer und um 0.9 pro Schulkategorie.

Je größer die Bedenken gegenüber der Anwendungsweise des neuen Medikamentes desto geringer war der Abfall der SJ ($p=0,0076$), im Durchschnitt um 0.7 Gelenke pro Skalenstufe ($p=0,0076$).

Eine Erhöhung der BMQ-Subskala übermäßiger Medikamentengebrauch (BMQ.*overuse*) um einen Punkt führte um 0.27 weniger Abfall der SJ Anzahl ($p=0,02$).

Jede Erhöhung der BMQ-Subskala Schädlichkeit (BMQ.*harm*) und SF-36 Subskala körperliche Rollenfunktion (SF-36.*rolph*) um einen Punkt war prädiktiv für einen größeren Abfall der SJ um 0.3 respektive 0.03 ($p=0,006$ und $p=0,034$).

Ein Abfall der CRP Werte zwischen Followup und Baseline führte zu einer Abnahme der SJ, und zwar um 0.41 Gelenke pro Reduktion des CRP um ein mg/dl ($p=0,0034$).

Prädiktion der CRP-Abnahme

Ein hoher CRP Wert (mg/dl) zu T0 prädizierte eine höhere Abnahme des CRP-Wertes um durchschnittlich 1.015 mg/dl zu T4 ($p=0,001$). Je höher die Angst vor Nebenwirkungen des Medikamentes zum Einschlusszeitpunkt (FE_t0_3) desto höher die Abnahme des CRP ($p=0,029$).

Ein hoher Score der BMQ-Skala Nutzen (BMQ.*benefit*) und Befürchtung (BMQ.*concern*) führten zu weniger CRP Abnahme ($p=0,028$ und $p=0,093$).

Eine hohe SF-36 Subskala allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36.*ghp*) und körperliche Rollenfunktion (SF-36.*rolph*) prädizierten weniger Abfall des CRP ($p=0,025$ und $p=0,12$, nicht signifikant).

Schließlich führte eine höhere SF-36-Subskala psychisches Wohlbefinden (SF-36.*mhi*) zu größerer CRP-Abnahme ($p=0,061$, nicht signifikant).

Prädiktion der Gesamt DAS- Abnahme

Im nicht-normierten Regressionsmodell fielen vier Variablen auf, die stark mit der Gesamt DAS- Abnahme assoziiert waren und 42.2% der Variabilität in der DAS- Differenz erklärten (Multiple R-squared 0.422). Hierbei handelte es sich um die Krankheitsdauer ($p=0,01$); die Erwartung einer schnellen medikamentösen Linderung durch die Therapie (FE_t0_02); ($p=0,03$), den initialen CRP Wert, (CRP_t0); ($p=0,02$) und die BMQ Befürchtungsskala (BMQ_concern); ($p=0,046$).

Um die Effektstärken vergleichbar zu machen, wurden die unabhängigen Variablen über eine Division durch ihre Standardabweichungen normiert. Das normierte Regressionsmodell zur DAS Abnahme ergab nach Adjustierung nach den Confounder Geschlecht und Schulbildung, dass die Erwartung einer schnellen Linderung durch die Basistherapie

(FE_t0_2) den stärksten Anteil der DAS- Abnahme zwischen Baseline und Followup erklärt (23.4%). Es folgen die Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen (22%), FE_t0_3 als Faktor, der zu weniger DAS- Abnahme führt und der initiale CRP als Faktor, der zu mehr DAS- Abnahme führt. Eine Übersicht über die relative Effektstärke (in Prozent) der einzelnen Variablen in Bezug auf die DAS- Abnahme gibt Abb. 14.

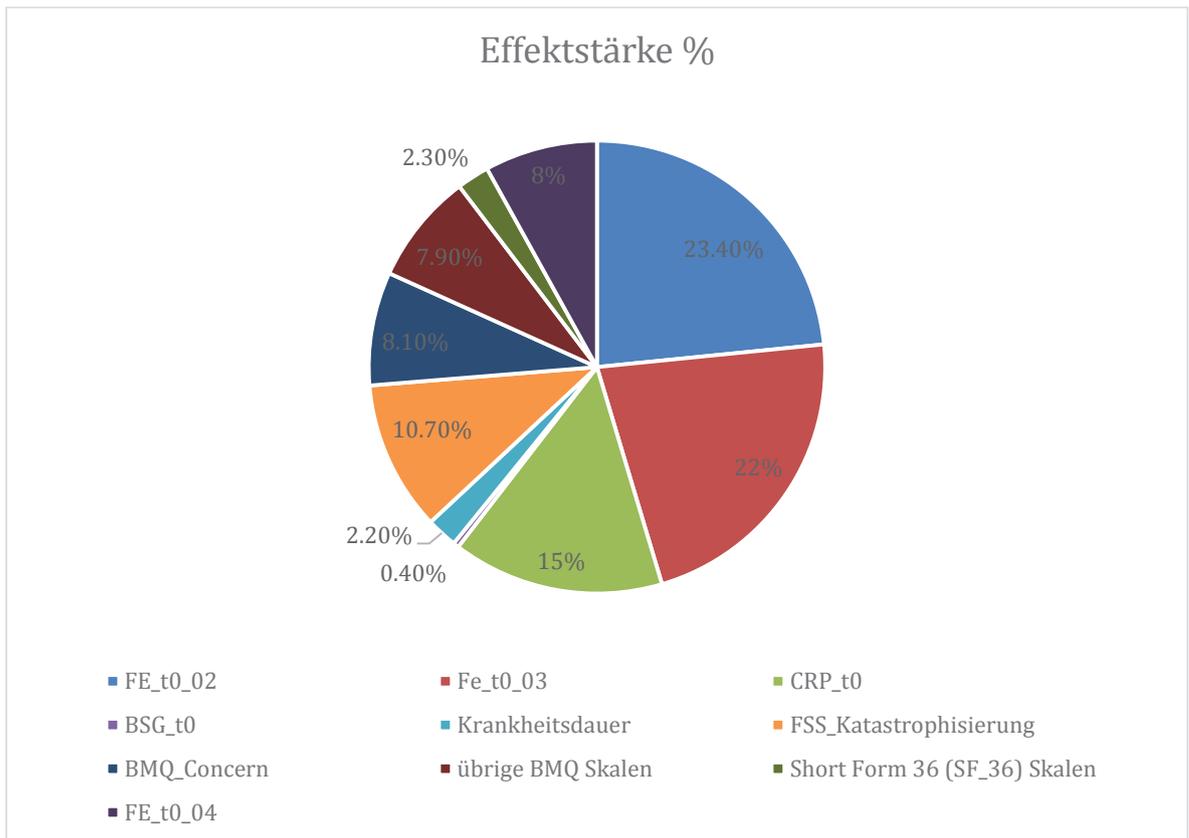


Abb.14: Relative Effektstärke für den DAS- Abfall

4. Diskussion

Studien, die auf die Patientenperspektive fokussieren, gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung.

Die Kenntnisnahme der Patientenpräferenzen, Erwartungen und Sichtweisen bezüglich der eingeleiteten Therapie sollen dabei helfen, den aufgeklärten Patienten in den Entscheidungsprozess miteinzubeziehen und Kommunikationsdefizite im Arzt-Patienten-Verhältnis zu beseitigen. Dadurch soll das Ziel der RA Remission häufiger und sicherer erreicht werden.

Unsere explorative Studie hat sich mit der Erwartungshaltung von RA Patienten an die vorgesehene neue medikamentöse Therapie beschäftigt und mehrere Prädiktoren für das klinische Therapieansprechen gemäß der DAS28 *Response* identifiziert.

Betrachtet man zunächst die globalen Erwartungen der Patienten an die Basistherapie, fällt auf, dass der Großteil unserer RA Patienten eine Besserung ihres Gesundheitszustandes durch die Therapie erwartet: 49.5% gehen eher und 31.3% gehen sicher davon aus.

Zudem erwartet über der Hälfte der Pat. eine schnelle Linderung durch die Basistherapie: 50.5% der Patienten gehen eher und 16.2% gehen sicher davon aus.

Diese positiven Daten sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Patienten in dieser Studie bereits einen langjährigen Verlauf hatten (mediane Krankheitsdauer 5.5 IQR(2; 13)). Unsere Patienten waren bereits DMARD-erfahren und haben wahrscheinlich schon einmal eine positive Erfahrung mit einer Therapie gemacht.

Die Erwartung einer schnellen Linderung überrascht vielleicht, wenn man weiß, dass konventionelle DMARDS 4-8 Wochen bis zum Wirkeintritt benötigen. Hier könnte entscheidend sein, dass etwas mehr Patienten auf bDMARDs eingestellt wurden (53 vs. 46 mit sDMARD), die sich durch einen schnelleren Wirkeintritt kennzeichnen (Donahue et al., 2008).

Auffallend sind die Angst der Patienten vor unerwünschten Wirkungen und die negative Einstellung zu Cortison. Die Mehrheit der Patienten (39.4% ängstlich und 12.1% sehr ängstlich) haben Angst vor unerwünschten Wirkungen der Basistherapie, 41.4% nehmen sehr ungern begleitend Cortison ein.

Unsere Ergebnisse stimmen mit bisherigen Studien überein, denn Angst vor potentiellen Nebenwirkungen der Basistherapie ist eines der zentralsten Anliegen der RA Patienten, das bei jeder Konsultation angesprochen werden sollte (Wolfe et al., 2007). Darüber hinaus ist die Angst vor Medikamenten eine Determinante des häufigen Therapiewechsels bei RA Patienten (Wolfe et al., 2007).

Eine Analyse von 4.264 RA Patienten in RABBIT zur Übereinstimmung der durch den Arzt und durch den Patienten berichteten medikamentösen Nebenwirkungen demonstrierte, dass für den Patienten bedeutende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Müdigkeit und Haarausfall durch den Arzt seltener berichtet werden (Gäwert et al., 2010). Die Kenntnisnahme der Angst vor jeglichen medikamentösen Nebenwirkungen wäre ein Schritt, um diese zu entkräften und die Patienten-Arzt Kommunikation zu diesem Thema zu stärken.

Unsere Ergebnisse sollten Anlass dazu geben zu überprüfen, ob mehr ärztliche Aufklärung zu den medikamentösen Nebenwirkungen Ängste der Patienten gegenüber der Basistherapie abbauen kann. Mögliche Ansätze wären Patientenschulungen, öffentliche Vorträge zur Therapie der RA und eine engere Kooperation mit Patientenorganisationen z.B. mit der Rheumaliga. Breite Aufklärungsarbeit mit Hilfe neuer Medien z.B. informative Apps und Videos zur Basistherapie könnten ebenfalls sinnvoll sein.

Hinsichtlich der Dimensionen der Lebensqualität, erfasst mit dem validierten SF-36 Fragebogen, sind unsere Summenscores der psychischen (Median 40.91, IQR 33.59; 54.30) und der physischen Skala (Median 29.47, IQR 24.52; 35.48) vergleichbar mit denjenigen der RABBIT Population zu Baseline (Gerhold et al., 2015).

Im RABBIT Register konnte durch die Basistherapie nach 12 Monaten zwar eine Besserung der physischen und psychischen Gesundheitsskala erzielt werden, der Unterschied zu derjenigen der Allgemeinbevölkerung war immer noch enorm. Gründe dafür waren Komorbiditäten und Sekundärversagen der DMARD Therapie.

Alle diese Daten legen nahe, dass es weitere Optimierungen der Therapie erforderlich sind, um die psychischen und physischen Beeinträchtigungen durch die RA zu mindern.

Als eher positiv werten wir die Tatsache, dass unsere Population gemäss der FSS Summenskalen eine niedrige bis mässige Tendenz zur Katastrophisierung und eine mässige bis hohe Bereitschaft zum aktiven Coping zeigt.

Bisherige Daten prospektiver RA Studien zu Coping fanden eine positive Korrelation zwischen aktivem Coping, sozialer Unterstützung und einer Funktionsbesserung nach HAQ sowie Schmerzreduktion nach VAS (Evers et al., 2003). Während Katastrophisierung mit einer Schmerzzunahme nach VAS und mit Depressivität assoziiert ist (Edwads et al., 2006).

Wir haben mit Hilfe des BMQ Fragebogen die Einstellungen der Patienten zu Medikamenten überprüft als Surrogatparameter für Adhärenz. In unserer Population drückt der hohe mediane Score der BMQ Notwendigkeitsskala (Median 21 IQR (19; 23)) aus, dass die Patienten die Einnahme ihrer Medikamente als notwendig erachten. Diese Aussage ist in einer Linie mit dem Ergebnis einer britischen Querschnittsstudie, in welcher 600 RA Patienten anhand des BMQ befragt wurden (Neame und Hammond, 2005).

Eine weitere Übereinstimmung mit der britischen Studie zeigt sich im Ausmaß der Befürchtung von medikamentösen Nebenwirkungen. Diese ist in beiden Populationen mässig ausgeprägt (Median 14; IQR 11.75; 16.25). In beiden Patientengruppen überwiegt die Wahrnehmung der Notwendigkeit von Medikamenten.

In der vorliegenden prospektiven Pilotstudie wurde zum Einschlusszeitpunkt die Grundeinstellung der Patienten analysiert und deren Bezug zu klinischen Parametern.

Eine zentrale Rolle wurde dabei der Einstellung zu Medikamenten, gemessen mit dem BMQ, und dem Wissen über die Erkrankung zugesprochen.

Die Korrelationsanalyse zum Einschlusszeitpunkt demonstrierte, dass ein größerer Glaube an Schädlichkeit der Medikamente (BMQ.*harm*) mit einer hohen Befürchtungsskala (BMQ.*concern*) korreliert.

Ein ausgeglichener Gesamtscore der BMQ-Befürchtungs- und BMQ-Notwendigkeitsskala, das heißt die Wahrnehmung der Notwendigkeit von Medikamenten trotz Befürchtung von Nebenwirkungen, ist signifikant mit der Therapieadhärenz der RA Patienten assoziiert. Dies belegt die erste Querschnittsstudie bei 580 RA Patienten in den Niederlanden, die die Assoziation zwischen Einstellungen zu Medikamenten und fehlender Therapieadhärenz explorierte. Sie zeigte auf, dass ein Missverhältnis zwischen dem Glauben an Notwendigkeit der Medikamente und Befürchtung von Nebenwirkungen eine Determinante der Nichtadhärenz ist (Zwicker et al., 2014). Den gleichen Zusammenhang zeigte eine Metaanalyse von 94 Studien auf, in denen der BMQ fächerübergreifend zur Identifizierung von Nichtadhärenz eingesetzt wurde (Foot et al., 2015).

Eine weitere große multinationale Studie (ALIGN Studie) bei 7.000 Patienten, die an unterschiedlichen entzündlichen Autoimmunerkrankungen litten (RA, Psoriasis, Axiale Spondylarthritis, Psoriasisarthritis, Colitis ulcerosa), fand ebenfalls heraus, dass eine ambivalente Einstellung zu Medikamenten, d.h. Einsicht in die Notwendigkeit aber starke Befürchtung der Schädlichkeit von Medikamenten, die Therapieadhärenz gefährdet (Michetti et al, 2015).

Unser Ergebnis bestätigt diese Daten. Wir folgern daraus, dass zur Minimierung der Bedenken gegenüber Medikamenten zugunsten ihrer wahrgenommenen Notwendigkeit die Aufklärung sowohl über die geringe Schädlichkeit wie auch über das Sicherheitsprofil der DMARD-Therapie im klinischen Alltag verstärkt sowie allfällige Bedenken und Befürchtungen systematisch abgebaut werden sollten. Dies könnte, wie bereits bei den Baseline Charakteristika erwähnt, im Rahmen des ärztlichen Aufklärungsgespräches über die geplante Basistherapie und in regelmäßigen Patientenschulungen erreicht werden.

Als weiteres Ergebnis stellten wir eine Assoziation zwischen Wissen über die Rheumatoide Arthritis und der Einstellung bezüglich Schädlichkeit der Medikamente (BMQ.*harm*) fest; d.h. je weniger der Patienten über seine Erkrankung weiß, desto größer ist sein Glaube an Schädlichkeit der Medikamente. Dies verstärkt den Wunsch nach verbesserter Aufklärung.

Unser Ergebnis ist konträr zur Studie von Neame et al., die keine signifikante Assoziation zwischen RA Wissen und der BMQ Nutzen- bzw. Befürchtungsskala herausfand (Neame et al., 2005). Allerdings wurde dieser fehlende Zusammenhang auch von den Autoren dieser Studie als überraschend angesehen. Zudem wurde der Arthritis Knowledge Questionnaire in seiner ursprünglichen Form verändert und es fehlte eine umfassende Korrelationsanalyse mit den weiteren BMQ-Subskalen. Die gleiche Studiengruppe fand in einer zweiten Analyse heraus, dass mehr Wissen über die Erkrankung mit einem größeren Wunsch der Patienten einhergeht, an der Entscheidung für die Basistherapie beteiligt zu sein (Neame et al., 2005).

Laut bisheriger Studienlage wurde die Assoziation von RA Wissen und Einstellungen zu Medikamenten wenig untersucht und weitere Arbeiten werden erforderlich sein, um zu

beurteilen, ob das Wissen über die Erkrankung die Einstellung zu Medikamenten beeinflusst.

Ein unerwartetes Ergebnis der Korrelationsanalyse zu Baseline war der fehlende signifikante Zusammenhang einer Biologikaeinnahme mit demografischen Parametern und dem DAS28 zu Baseline. Wir fanden jedoch eine grenzwertige Signifikanz der Krankheitsdauer ($p=0,09$) auf die Einnahme eines Biologikums.

Ähnlich wie in der RABBIT Kohorte können wir bei unserer Population feststellen, dass Patienten unter Biologikatherapie im Durchschnitt jünger sind und eine längere Krankheitsdauer als Patienten unter sDMARD aufweisen (Gerhold et al., 2015).

Der DAS28 ist ein Kompositionsindex, der vier Dimensionen (druckschmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, CRP/BSG, Patienten-Krankheitsaktivität) als Maß der aktuellen Krankheitsaktivität abbildet. Wie in der Einleitung ausgeführt, hat sich der DAS28 als das am häufigsten eingesetzte Instrument der Aktivitätsbeurteilung der RA im klinischen Alltag etabliert (Van der Heijde et al., 1995).

Über den DAS28 und die aktuell vorliegende Score-Verbesserung werden die RA *Response* Kriterien nach EULAR definiert, die als validiertes Instrument in klinischen Studien und in der klinischen Praxis häufige Verwendung finden (Van Gestel et al., 1996).

Betrachtet man die EULAR *Response* in unserem Patientenkollektiv, fällt auf, dass etwa die Hälfte der Pat. (51.5%) ein gutes Therapieansprechen und 21.2% ein mässiges Therapieansprechen zeigt. Verteilt man diese Prozentzahl auf die beiden Therapiegruppen, bDMARD und sDMARD, sprechen mehr Pat. in der sDMARD Gruppe (57%) gut auf die Therapie an als Pat. der bDMARD Gruppe (47%). In der Biologikagruppe ist allerdings die Anzahl der Therapieversager geringer und die Anzahl der Pat. mit mässiger Response höher.

Eine mögliche Erklärung dieser *Responseraten* in der sDMARD- und bDMARD-Gruppe könnte darin liegen, dass Patienten unter sDMARD eine höhere Cortisondosis als Bridging-Therapie bis zum Wirkeintritt erhielten und die Ansprechrate dadurch verbessert wurde. Eine Überlegenheit der bDMARD-Gruppe wird durch die größere Anzahl der Pat. mit mässiger *Response*, 30% vs. 13% in der sDMARD-Gruppe, angedeutet und durch die größere Deeskalation der Prednisondosis (mg) nach 4 Monaten, Median 3 IQR (0;5) vs. 5 IQR (0;5) in der sDMARD Gruppe.

Insgesamt können wir nach den vorliegenden Daten feststellen, dass unter der Therapienumstellung eine Besserung eintritt. Diese ist in beiden Gruppen vergleichbar und widerspricht nicht der aktuellen Evidenzlage, die zur Gestaltung der nationalen und europäischen Leitlinien führt (Smolen et al., 2017); (Schneider et al., 2011); (Krüger et al., 2012). Daten aus dem deutschen Biologikaregister RABBIT, die die gute und mässige EULAR *Response* unter den RCT einschlussfähigen und nicht einschlussfähigen Pat. untersucht haben, zeigen eine vergleichbare prozentuale Verteilung der *Response* von nicht RCT Patienten wie in unserer Population (Zink et al, 2006). Hier wird klar, dass unsere Ergebnisse *Real Life* Responseraten repräsentieren.

4.1 Prädiktion einer DAS-Response

Die DAS28 *Response* ist ausschlaggebend für die Entscheidung des behandelnden Rheumatologen, ob eine Therapieeskalation bzw. -änderung erforderlich ist, um schnellst möglich eine Remission oder *low disease activity* zu erreichen.

Wir haben für eine mögliche Prädiktion der *Response* die einzelnen DAS28-Variablen unter dem Aspekt betrachtet, dass man sie aufgliedern kann in subjektive (Pat.-VAS), Patienten- und Untersucher-abhängige „halbobjektive“ (TJ, SJ) und objektive (CRP) Aktivitätskriterien. Zum Schluss haben wir den DAS28 insgesamt betrachtet und diejenigen Einflussvariablen identifiziert, die den höchsten prädiktiven Effekt auf die DAS28- Abnahme haben.

Das erste Prädiktionsmodell hinsichtlich des VAS (Geundheitsbefinden) identifizierte die Erwartung einer schnellen Linderung durch die medikamentöse Therapie ($p=0,004$) und einen höheren Score der BMQ-Subskala Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten ($p=0,013$) als Prädiktoren einer stärkeren Abnahme des VAS-Skala Wertes zwischen Baseline und Followup. Weibliches Geschlecht ($p=0,01$) und ein höherer Score der BMQ-Befürchtungsskala ($p=0,001$) prädizierten dagegen eine um 1.6 mm, respektive 0.45 mm schwächere VAS-Abnahme.

Nach aktueller Recherche findet sich nur eine Querschnittsstudie, die im Jahr 2014 publiziert wurde und erstmalig den Einfluss psychologischer Faktoren auf die einzelnen subjektiven DAS-Dimensionen bei Patienten mit aktiver RA untersuchte (Cordingley et al., 2014). Dabei wurden Patienten-VAS und TJ als subjektive, SJ und CRP als objektive Parameter angesehen. Die Studiengruppe fand bei 322 RA Patienten mit bevorstehender Biologikatherapie heraus, dass die Patienten-VAS signifikant mit kognitiven Faktoren und Depression korreliert.

Die Interaktion zwischen Schmerz und Depressivität bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Allgemeinen wurde in klinischen Studien oftmals beschrieben (Goldenberg, 2010). Seit 2015 wurde speziell bei der RA belegt, dass Depressivität ein möglicher Prädiktor für ungünstigen Verlauf von klinischen Ergebnissen, gemessen nach dem SDAI, ist (Leblanc-Trudeau et al., 2015).

Depressivität haben wir innerhalb unserer Pilotstudie nicht evaluiert, daher können wir o.g. Zusammenhänge nicht mit unseren Ergebnissen vergleichen.

In unserer Studie stellten wir eine geschlechtsabhängige Änderung der Patienten-VAS in dem Sinn fest, dass die Verbesserung des VAS-Scores bei Frauen geringer ausfiel als bei Männern. Zum Ergebnis einer persistierenden Erkrankungsaktivität bei Frauen, basierend auf höheren Scores für das Patient Global Assessment (PGA) und für VAS-Schmerz, kam eine aktuelle Auswertung der skandinavischen RA Registerdaten zwischen den Jahren 1993 und 1999 (Svensson et al., 2016). Demnach äußern Frauen subjektiv ein höheres Schmerzempfinden in den Kontrolluntersuchungen und können dadurch den DAS28 diskrepant hoch zum tatsächlichen klinischen Verlaufsbild erscheinen lassen.

Eine weitere bedeutende internationale Studie mit dem Akronym COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis), die 3.920 Pat. aus 17 Ländern einschloss und den soziöko-

nomischen Status mit der DAS28-Aktivität verglichen, belegte in einem internationalen Kollektiv eine Assoziation zwischen einem höheren DAS28 und dem weiblichen Geschlecht (Putrik et al., 2016).

Diese Daten sind im Einklang mit unserem Ergebnis und sollten das Bewusstsein des Rheumatologen dafür schärfen, dass das Geschlecht die subjektive Dimension VAS innerhalb des DAS28 durchaus beeinflussen kann, auch den Verlauf.

Die weiteren Prädiktoren einer geringeren VAS-Abnahme sind im Kontext der Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen zu diskutieren. Hierzu liegen kaum Daten früherer Studien vor, inwiefern die Befürchtung zu Medikamenten die VAS beeinflusst. In einer Querschnittsstudie wurden im Gegensatz zu unserem Ergebnis keine signifikante Assoziation zwischen der BMQ-Befürchtungsskala und dem DAS28-Score sowie der DAS-Einzelkomponenten gefunden (Cordingley et al., 2014). Allerdings wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit sehr hoher RA Aktivität und vor anti-TNF-Einstellung befragt.

Die Erwartung einer schnellen Linderung der Beschwerden durch die medikamentöse Therapie war mit signifikant niedrigem Wert auf der VAS-Skala nach 4 Monaten assoziiert ($p=0,004$).

Bisher wurden die Patientenerwartungen im Hinblick auf Compliance und die Zufriedenheit mit dem Gesundheitssystem untersucht (Rao et al., 2000). Nur wenige Studien haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Erwartungen und klinischen Therapieergebnissen befasst. Die gleiche Studiengruppe befragte prospektiv fünf Jahre später eine Kohorte von Patienten, die u.a. auch an RA litten, zu ihren unerfüllten Erwartungen: sie identifizierte drei Faktoren, die diese wesentlich beeinflussten. Einer davon war, dass eine höhere Schmerzskala mit unerfüllten Erwartungen korreliert (Rao et al., 2005).

In unserer Pilotstudie konnten wir im Umkehrschluss demonstrieren, dass höhere Erwartungen, die sich konkret an die medikamentöse Therapie richten, z.B. an eine schnelle Linderung, mit einer Abnahme der VAS-Skala vergesellschaftet sind.

Bei der Prädiktion der „halbobjektiven“ DAS28-Dimensionen TJ und SJ fällt auf, dass demografische Faktoren wie die längere Krankheitsdauer in Jahren und höhere Schulbildung mit einer signifikanten Abnahme beider Scores verbunden ist (für TJ $p=0,001$ und $p=0,017$; für SJ $p=0,001$ und $p=0,018$).

Bezogen auf den Gesamtscore DAS28 wurde in der internationalen COMORA-Studie gleichermaßen gezeigt, dass eine höhere Ausbildung, in diesem Fall ein universitärer Abschluss, mit einer niedrigeren DAS28-Aktivität korreliert (Putrik et al., 2016). Eine mögliche Erklärung wäre, dass Patienten, die eine langjährige Erfahrung mit ihrer Erkrankung haben und höher ausgebildet sind, ein höheres Verständnis ihrer Erkrankung haben und die Anzahl ihrer druckschmerzhaften Gelenke differenzierter angeben können. Auch die geringere Belastung der Gelenke bei der Arbeit von höher Gebildeten könnte eine Ursache sein.

Der Zusammenhang der akuten Phase Reaktion mit der Anzahl der druckschmerzhaften und der geschwollenen Gelenke spiegelt die Annahme wieder, dass das erhöhte CRP mit der Entzündung in den Gelenken assoziiert ist.

Jede CRP-Erhöhung zum Einschlusszeitpunkt ist mit einer signifikant stärkeren Abnahme der TJ ($p=0,00075$) assoziiert, wohingegen die BSG-Erhöhung um eine Einheit zu einer signifikant geringeren Abnahme der TJ führt ($p=0,0025$). Die geschwollenen Gelenke nehmen signifikant ab bei größerer Differenz der CRP-Werte zwischen Followup und Baseline ($p=0,0034$), während der Einfluss des Deltas der BSG nicht gegeben ist. Der Einfluss des CRP-Levels auf die „halbobjektiven“ Dimensionen kann z.B. damit erklärt werden, dass bei hoher Aktivität der Erkrankung und somit hohem initialem CRP das reflektierte subjektive Ansprechen auf die eingeleitete Basistherapie stärker und die druckschmerzhaften Gelenke weniger stark wahrgenommen werden. Erwartungsgemäß geht die Anzahl der geschwollenen Gelenke auch deutlich zurück, wenn der Aktivitätswert CRP beim Followup im Vergleich zur Baseline abnimmt.

Die BSG dagegen ist ein Entzündungsparameter, der im Vergleich zum CRP nicht so änderungssensitiv ist und eine längere Abklingzeit aufweist (Stuart et al., 1988).

Es ist bemerkenswert, dass Patienten, die angeben gegenüber Medikamenten empfindlicher zu sein (BMQ.*sens*) und stärker von einer Schädlichkeit der Medikamente (BMQ.*harm*) ausgehen, einen signifikant stärkeren Abfall ihrer druckschmerzhaften Gelenke angeben ($p=0,03$ und $p=0,0009$). Mögliche Erklärungen könnten sein: Man kann dies als Hilferuf interpretieren oder Hoffnung, durch Angabe einer Verbesserung der druckschmerzhaften Gelenke eine raschere Medikamentenreduktion zu erreichen oder eine Therapieeskalation zu verhindern.

Zum Thema Therapieakzeptanz ergab eine Umfrage von 6.135 RA Patienten, dass die meisten RA Patienten aus Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen trotz erhöhter Krankheitsaktivität auf ihrer bestehenden Therapie beharren (Wolfe et al., 2007). Die Krankheitsaktivität wäre in diesem Zusammenhang durch das „halbobjektive“ Kriterium der druckschmerzhaften Gelenke für Patienten mit Angst vor Medikamenten indirekt steuerbar.

Außerdem könnten die Ärzte wegen der geringeren Angabe einer Druckschmerzhaftigkeit auch zu einer milderer Beurteilung der geschwollenen Gelenke verleitet werden, da sich der Einfluss des Glaubens an eine Schädlichkeit der Medikamente signifikant auf die Abnahme der geschwollenen Gelenke auswirkt ($p=0,021$).

Die Grundüberzeugungen der Patienten gegenüber Medikamenten, vor allem die größere Angst gegenüber der Anwendungsweise und die Überzeugung eines medikamentösen Übergebrauchs, ist signifikant einem abgeschwächten Abfall der Zahl der geschwollenen Gelenke verbunden ($p=0,0076$ und $p=0,02$). Das kann möglicherweise damit erklärt werden, dass die ängstliche Grundüberzeugung am ehesten eine Nichtadhärenz der Patienten zur Folge hatte, die letztendlich zu einer persistierenden Entzündungsaktivität führte.

Unterstützt wird diese Hypothese durch den hohen summativen BMQ Score zu Medikamentenübergebrauch in unserer Population.

Anders verhält es sich mit den Einflussgrößen auf die Änderung des „objektiven“ DAS28-Aktivitätskriteriums CRP.

Die Random Forest Analyse ergab, dass die wichtigste Einflussgröße auf die CRP-Änderung die initiale akute Phase Reaktion (CRP, BSG) darstellt. Im Prädiktionsmodell wurde deutlich, dass je höher das CRP zu Beginn desto stärker war die absolute CRP-Abnahme nach 4 Monaten ($p=0,001$).

Das C-reaktive Protein ist ein prognostisch wichtiger Parameter bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen und als direkter Verlaufsparemeter der Entzündungsaktivität geeignet (van Leeuwen et al., 1994). Bei der Diagnose der frühen Rheumatoiden Arthritis ist ein hohes CRP als Zeichen einer hohen Entzündungsaktivität ein prognostisch ungünstiger Marker, der zusammen mit dem serologischen und radiologischen Status bei der Wahl der adäquaten Therapie berücksichtigt werden sollte (Smolen et al., 2014).

Abgesehen davon ist der CRP-Wert, insbesondere bei initiiertem anti-TNF-Therapie, ein zuverlässiger Indikator von Respondern und Non Respondern (Buch et al., 2005). In Studie von Buch et al. wurde bei RA Patienten unter Infliximab-Behandlung und späterem Switch auf Etanercept die *Response* in Abhängigkeit von einerseits der frühen (nach 2 Wochen) und andererseits späten (nach 12 Wochen) CRP-Veränderung betrachtet. Auch bei anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie der axialen Spondylarthritis ist ein hohes CRP zu Beginn ein Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf die anti-TNF-Therapie (De Vries et al., 2009).

Unser Resultat identifiziert, im Einklang mit den bisherigen Studien zur prognostischen Bedeutung des CRP, das initiale CRP ebenfalls als Prädiktor für Abnahme der CRP-Aktivität.

Die BSG dagegen hat keine signifikante Assoziation an die CRP-Änderung. Eine Ursache könnte darin liegen, dass die BSG im Vergleich zum CRP erheblich stärker für Störfaktoren (s.o.) anfällig ist, andere Erkrankungszustände wiederspiegelt und auch eine längere Abklingzeit aufweist (Stuart et al., 1988).

Weiterhin wird das CRP zu Studienende signifikant „beeinflusst“ durch die Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen zu Studienbeginn. Eine CRP-Abnahme als Rückgang der Erkrankungsaktivität korreliert mit einer größeren Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen ($p=0,029$). Dies ist zwar ein unerwarteter Zusammenhang, demonstriert aber, dass Patienten trotz ihrer vorhandenen Angst vor Nebenwirkungen ihre Basistherapie eingenommen haben, wie durch die hohen Summenscores in der Notwendigkeitsskala des BMQ in unserem Patientenkollektiv belegt wird.

Betrachtet man zum Schluss die Variablen Coping und Lebensqualität, gibt es einige wenige signifikante Vorhersagen, die vor allem die subjektiven *Outcome* Parameter betreffen. Hinsichtlich Selbstinstruktion führt eine höhere Katastrophisierung oder fehlendes aktives Coping zu Beginn zu signifikant mehr Abfall der druckschmerzhaften Gelenke ($p=0,013$). Diesen Zusammenhang werten wir im Rahmen der subjektiv erlebten Beeinträchtigung durch die initiale Krankheitsaktivität, die durch die medikamentöse Linderung letztendlich relativiert wird.

Eine wenig eingeschränkte oder normale körperliche Rollenfunktion als Teilkomponente der Lebensqualität ist mit einer signifikanten Besserung sowohl der geschwollenen ($p=0,034$) als auch der druckschmerzhaften ($p=0,001$) Gelenke verknüpft.

Andere Studien, die sich mit der Assoziation der SF-36-Dimension "körperliche Funktionsfähigkeit" und der *Outcome* Parameter der RA beschäftigten, fanden wiederholt eine signifikante Assoziation zur Funktionsverbesserung gemäß HAQ (Talamo et al., 1997). Die Aktivitätsparameter nach dem ACR Core set haben keine direkte Assoziation zu SF-36-Dimensionen (Birrell et al., 2000).

Wir können den detektierten Zusammenhang nicht mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichen, erkennen jedoch den engen Zusammenhang zwischen Regredienz der Gelenkbeschwerden und einer intakten körperlichen Rollenfunktion im Alltag.

Schließlich konnten wir aufzeigen, dass die Erwartung einer schnellen Linderung der Beschwerden durch die Basistherapie den größten Effekt (22%) auf die DAS28- Abnahme ausübt. Dagegen bremst die Angst vor medikamentösen Nebenwirkungen die DAS28- Abnahme. Der initiale CRP Wert trägt zu 15% zur DAS28-Abnahme bei, wohingegen Befürchtung und Katastrophisierung einen hemmenden Effekt auf die DAS28- Abnahme ausüben.

Sowohl die BeSt Befragung auch eine multinationale Studie von RA Patienten zu Patientenerwartungen an eine Therapieerweiterung mit Golimumab (GO-MORE) haben gezeigt, dass die RA Patienten hohe Erwartungen an die Basistherapie stellen und im Follow up eine Besserung erfahren (Goekoop-Ruiterman et al., 2007); (Dasgupta et al, 2015).

In unserer Studie stellt sich heraus, dass sich die Patienten ergänzend zu den bisherigen Erwartungen eine schnelle Linderung der Beschwerden erwarten.

Die weiteren Einflussfaktoren bestätigen die im Rahmen der Baseline Charakteristika, der Korrelationsanalyse zu Baseline und der einzelnen Regressionsmodelle detektierten und diskutierten Zusammenhänge und weisen uns den Weg zu Optimierungsansätzen beim DMARD Einsatz.

Durch die Prädiktionsmodelle konnten wir aufzeigen, dass das Geschlecht und die Grundüberzeugungen der Patienten bezüglich der medikamentösen Therapie die subjektive DAS28-Dimension Patienten-VAS beeinflussen/steuern.

Demografische Faktoren wie die längere Krankheitsdauer und höhere Schulbildung, die akute Phase Reaktion sowie die ängstliche Einstellung gegenüber Medikamenten haben eher eine Bedeutung für die „halbojektiven“ Dimensionen TJ und SJ.

Der objektive Verlaufparameter CRP wird vor allem durch den initialen objektiven Aktivitätsparameter der Erkrankung vorhergesagt.

Der DMARD Therapieerfolg könnte optimiert werden, indem der behandelnde Rheumatologe eine differenzierte, risikostatifizierte und individuell angepasste Therapiestrategie anwendet.

Die Erstellung und Analyse nicht nur des Medikamentenprofils sondern auch des Patientenprofils nach den o.g. demografischen, klinischen Parametern und zusätzlich nach der Grundeinstellung der Pat. zur medikamentösen Therapie wäre eine bedeutende Option für die weitere Optimierung des Managements von RA-Patienten.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews* 2005;4:130-6.

Alamanos Y, Voulgari P, Drosos A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.

Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen J Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients *Arthritis Rheum* 2007;56:3226-3235

Anderson J, Wells G, Verhoefen AC, Felson DT Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis, the importance of disease duration *Arthritis Rheum* 2000;43(1):22-29

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

Baecklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701

Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgARF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-458

Berry D, Bradlow A, Bersellini E. Perceptions of the risks and benefits of medicines in patients with rheumatoid arthritis and other painful musculoskeletal conditions. *Rheumatology* 2004;43:901-5.

Birrell FN, Hassell AB, Jones PW, Dawes PT. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):195-9.

Boers M, Verhoefen AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350 (9074):309-18.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER 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: 2606;

Buch M, Seto Y, Bingham SJ. C-Reactive Protein as a predictor of Infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis defining subtypes of NonResponse and subsequent response to Etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:42–8.

Breiman L. *Random Forests*, University of Berkeley, 9, 1999.
http://machinelearning202.pbworks.com//file/fetch/60606349/breiman_randomforests.pdf

Bukhari M, Thomson W, Naseem H et al., The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register, *Arthritis Rheum*, 2007;56(9):2929–2935

Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheits-übergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1995;3:21-36.

Burnham KP, Anderson DR Multimodel inference: understanding AIC and BIC in model selection *Sociological Method and Research* 2004;33:261-304

Chehab G, Richter J, Schneider M. Möglichkeiten und Grenzen patientenberichteter Endpunkte am Beispiel des systemischen Lupus erythematoses und der LuLa-Studie. *Z Rheumatologie* 2014;73:698-705.

Cheung PP, Ruyessen-Witrand A, Gossec L, et al. Reliability of patient self-evaluation of swollen and tender joints in rheumatoid arthritis: A comparison study with ultrasonography, physician, and nurse assessments. *Arthritis Care and Research* 2010;62(8):1112–9.

Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskelet Care* 2008;6(1):1-14.

Choy EH, Panayi GS. Mechanisms of disease cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344(12):907-16.

Daien CI, Morel J Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine Review Article *Mediators Inflamm.* 2014;2014:386148

Dasgupta B, Combe B, Louw I, et al. Patient and physician expectations of add-on treatment with Golimumab for rheumatoid arthritis: Relationships between expectations and clinical and quality of life outcomes. *Arthritis Care and Research* 2014;66(12):1799-1807.

De Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1484–90.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh): Definition der RA 2006
<http://dgrh.de/?id=1922>; Stand: 05.06.2017

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh): Rheuma in Zahlen 2008
http://dgrh.de/fileadmin/media/Die_DGRH/Presse/Rheuma_in_Zahlen_presse_aktual.pdf
Stand: 05.06.2017

Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-34.

Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.

Edworthy SM, Devins GM, Watson MM. The arthritis knowledge questionnaire: A test for measuring patient knowledge of arthritis and its self-management. *Arthritis Rheum* 1995;38:590-600.

Elliott TE, Renier CM, Palcher JA. Chronic pain, depression, and quality of life: correlations and predictive value of the SF-36. *Pain Med* 2003;4(4):331-9.

Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):34-45.

Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400

- Englbrecht M, Wendler J, Alten R. Depression as a systemic feature of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2012;71:859-63.
- Evers W, Kraaimaata FW., Geenen R, Jacobs JWG., Bijlsma, JWJ Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis 2003 *Behavioral Research Therapy*; 41(11):1295–1310.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35
- Flor H, Behle DJ, Birnbauer N. Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behav Res Ther* 1993;31(1):63-73.
- Foot H, La Caze A, Gujral G, Cottrell N The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta- analysis *Patient Educ Couns* 2015;99(5):706-717
- Friendly M. Corrgrams: Exploratory displays for correlation matrices. *The American Statistician* 2002, August 19 (v 1.5).
- Gäwert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente. *Z für Rheumatol* 2010;69(9):795-802
- Gerhold K, Richter A, Schneider M Health- related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology* 2015;54:1858-1866
- Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum* 2005;52(11):338-90.
- Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1227-32.
- Goldenberg DL. The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(1):15-31.
- Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of the rheumatoid factor. *J Rheumatol* 2008; 35:1009-14
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.

Heidari B, Heidari P, Tayebi ME The value of changes in CRP and ESR for predicting treatment response in rheumatoid arthritis 2007 *Int Journal of Rheum Dis*;10(1):23-28

Hetland ML, Ejjbjerg B, Horslev-Petersen K, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):384-90.

Hope HF, Bluett J, Barton A, Hyrich KL, Cordingley L, Verstappen SM. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis: findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open* 2016;2:e000171.

Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research* 1999;47(6):555-67.

Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines Questionnaire (BMQ): the evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1998;14:1-24.

Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPR The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register *Ann Rheum Dis* 2013;72:1315–1320

Kaipainen-Sepänen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000;27:94-100.

Kalyoncu U, Dougados M, Daurès J-P, et al. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2009;68:183-90.

Karlson EW, Ding B, Keenan BT Association of environmental and genetic factors and gene-environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(7):1147-56

Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2010 ;69:222-225

Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14

Klareskog L, Malmström V, Lundberg K et al. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol* 2011;23:92-98

Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen Gesundheitswesen 2009; 71: 864– 872

Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, et al. S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012:
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentose_therapie_ra.pdf

Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, et al. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol* 1997;56(3):144-55.

Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(12):2205-14.

Listing J, Kekow J, Manger B et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2): 415–421.

Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli WE, Szecsenyi J. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *J Eval Clin Pract* 2012;18(2):409-13.

McEntegert A, Morrison E, Capell HA et al. Effect of social deprivation on disease severity and outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:525-529

Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, et al. Multi-country, cross-sectional study to determine Patient-Specific and General Beliefs towards Medication and their Treatment Adherence to Selected Systemic Therapies in 6 Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases (ALIGN). *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl.2):454

Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: A questionnaire survey. *Arthritis Rheum* 2005;53:249-55.

Neame R, Hammond A. Beliefs about medications. A questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:762-7.

- 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;64:1731–6.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 2007;146(11):797-808.
- 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; 61:889-894
- Pincus T, Sokka T, Kavanaugh A. Quantitative documentation of benefit/risk of new therapies for rheumatoid arthritis: patient questionnaires as an optimal measure in standard care. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:26–33.
- Prevoo M, Van t' Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, et al. Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study *Ann Rheum Dis* 2016;75:540–6.
- Rao JK, Weinberger M, Kroenke K. Visit-specific expectations and patient-centered outcomes. A literature review. *Arch Fam Med* 2000;9:1148-55.
- Rao JK, Weinberger M, Anderson L, et al. Predicting reports of unmet expectations among rheumatology patients. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):215-21.
- Raspe HH, Hagedorn U, Kohlmann T, et al. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. In: Siegrist J (Hrsg). *Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter*. Schattauer, Stuttgart 1990 pp 164-182.
- Saroux A, Berthelot JM, Chalès G, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 Criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;45:2485-91.
- Schneider M New options for the practice: Update S1/S2 guidelines on rheumatoid arthritis? *Z Rheumatol*. Epub ahead of print
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, et al. *Interdisziplinäre Leitlinie, Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Verlag 2011.

Schneider M Kap. Rheumatoide Arthritis in: Hettenkofer HJ, Schneider M, Braun J Rheumatologie Diagnostik-Klinik-Therapie; Thieme Verlag 6. vollständig überarbeitete Auflage 2014; S 134-37

Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P et al. for the SWEFOT Study Group Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2014 74(8): 1509–1514

Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987;330:1108-11.

Shaw M, Collins BF, Lawrence A, Ganesh R Rheumatoid arthritis- associated lung disease *Eur Respir Rev* 2015;24:1-16

Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732–735

Silman AJ, Pearson JE. Rheumatoid Arthritis. *Epidemiology and genetics of the rheumatic disease Arthritis Res Ther* 2002(4):265

Singh A, Gningham K, Casey A, et al. Quality of life assessment using the Short Form-12 (SF-12) questionnaire in patients with cervical spondylotic myelopathy: comparison with SF-36. *Spine* 2006;31(6):639-43.

Sokolove, J., Schiff M, Fleischmann R et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial 2016 *Ann Rheum Dis*;75:709–714

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 Update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715

Stuart J, Whicher JT. Tests for detecting and monitoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 1988;63:115–7.

Svensson B, Andersson M, Forslind K, Ajeganova S, Hafström I Persistently active disease is common in patients with rheumatoid arthritis, particularly in women: a long-term inception cohort study. *Scand J Rheumatol* 2016;45(6):448-55.

Talamo J, Frater A, Gallivan S. Use of the short form 36 (SF-36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1997;36(4):463-9.

- Turesson C Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:360-366
- Van der Heijde D, Van t' Hof MA, Van Riel P, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.
- Van der Heijde D, Van t' Hof MA, Van Riel P, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):177-81.
- Van der Kooij SM, Vries- Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(1):4-12.
- Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van t' Hof MA, et al. Development and validation of the European League against Rheumatism Response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
- Van Gestel AM, Anderson JJ, Van Riel PMCL, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-11.
- Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH: Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994;8:531-52.
- Van Riel P. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheum* 2014;32(Suppl.85):65-74.
- Van Riel PI, Van Gestel AM: Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl. 1):28-31.
- Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other 148 DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:27-34.
- Verstappen SM, van Albada- Kuipers GA, Bijlsma JW et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up *Ann Rheum Dis* 2005;64:38-43
- Walther M, Harms H, Krenn V et al. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal *Radiology* 2002;Vol.225:225-31

Welsing P, Landewé R, Van Riel P. The relationship between disease activity and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93.

Wen H, Schumacher R, Li X, et al. Comparison of expectations of physicians and patients with rheumatoid arthritis for rheumatology clinic visits: A pilot, multicenter, international study. *Int J Rheum Dis* 2012;15(4):380-9.

Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM et al. 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, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis to changing therapy, discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2135-42.

Jilani A, Mc Worth-Young CG The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis *International Journal of Rheumatology* Volume 2015, Article ID 728610, 8 pages

Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3399-407

Zwicker H, Van Dulmen S, Den Broeder A, Van den Bemt B, Van den Ende C. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1635-45.

6. Anhang

Eingangsfragebogen:

Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffende Antwort an:

1. Die neue Therapie mit _____ wird meinen Gesundheitszustand verbessern.

- davon gehe ich überhaupt nicht aus
- davon gehe ich eher nicht aus
- das weiß ich nicht
- davon gehe ich eher aus
- davon gehe ich sicher aus

2. Das neue Medikament wird zu einer **schnellen** Linderung der Beschwerden führen.

- davon gehe ich überhaupt nicht aus
- davon gehe ich eher nicht aus
- das weiß ich nicht
- davon gehe ich eher aus
- davon gehe ich sicher aus

3. Ich habe Angst vor unerwünschten Wirkungen des neuen Medikaments.

- Nein, überhaupt nicht
- Nein, eher nicht
- Ja und Nein
- Ja, ein wenig
- Ja, sehr

4. Ich habe Bedenken was die Anwendungsweise (Spritze, Infusion) des neuen Medikaments betrifft.

- Nein, überhaupt nicht
- Nein, eher nicht
- Ja und Nein
- Ja, ein wenig
- Ja, sehr

5. Ich fühle mich gut über das neue Medikament aufgeklärt.

- Nein, überhaupt nicht
- Nein, eher nicht
- Ja und Nein
- Ja, ein wenig
- Ja, sehr

6. Ich nehme ungern begleitend Cortison ein.

- Nein, überhaupt nicht
- Nein, eher nicht
- Ja und Nein
- Ja, ein wenig
- Ja, sehr

Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Mit diesen Fragen möchten wir wissen, wie sich die Krankheit auf Ihre Lebensqualität auswirkt. Hier geht es um ein Gesamtbild, daher werden Sie feststellen, dass einige Fragen Doppelspurigkeiten zu vorhergehenden Fragen aufweisen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger Gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.b mittelwertige Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben,	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

staubsaugen, kegeln, Golf spielen			
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.e einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.f sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuss gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.h mehrere Strassenkreuzungen weit zu Fuss gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.i eine Strassenkreuzung weit zu Fuss gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.j sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mässig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mässig	Sehr	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mässig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht) Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a ... voller Schwung?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.b ... sehr nervös?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheben konnte?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.d ... ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.e ... voller Energie	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.f ... entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.g ... erschöpft?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.h ... glücklich?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.i ... müde?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Inwiefern trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Ihre Ansichten zu Medikamenten im Allgemeinen

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen, die Menschen über Medikamente im Allgemeinen getroffen haben. Bitte geben Sie an, wie stark Sie jeder einzelnen Aussage zustimmen, indem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wir sind an Ihrer persönlichen Sichtweise interessiert.

	Ansichten über Medikamente im Allgemeinen	Stimme voll und ganz zu	Stimme eher zu	Unentschieden	Stimme eher nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
B01	Ärzte setzten zu häufig Medikamente ein.	<input type="checkbox"/>				
B02	Menschen, die Medikamente einnehmen, sollten von Zeit zu Zeit diese Behandlung unterbrechen.	<input type="checkbox"/>				
B03	Medikamente helfen vielen Menschen, ein besseres Leben zu führen.	<input type="checkbox"/>				
B04	Die meisten Medikamente machen abhängig.	<input type="checkbox"/>				
B05	Naturheilmittel sind unbedenklicher als Medikamente.	<input type="checkbox"/>				
B06	In den meisten Fällen sind die Vorteile von Medikamenten größer als ihre Risiken.	<input type="checkbox"/>				
B07	In der Zukunft werden Medikamente zur Heilung der meisten Erkrankungen entwickelt werden.	<input type="checkbox"/>				
B08	Die meisten Medikamente sind giftig.	<input type="checkbox"/>				
B09	Medikamente schaden mehr als sie nützen.	<input type="checkbox"/>				
B10	Medikamente helfen vielen Menschen länger zu leben.	<input type="checkbox"/>				
B11	Ärzte vertrauen zu sehr auf Medikamente.	<input type="checkbox"/>				
B12	Wenn Ärzte mehr Zeit für ihre Patienten hätten, würden sie weniger Medikamente verschreiben.	<input type="checkbox"/>				
S01	Mein Körper ist sehr empfindlich gegenüber Medikamenten.	<input type="checkbox"/>				
S02	Mein Körper reagiert auf Medikamente zu stark.	<input type="checkbox"/>				
S03	In der Regel reagiere ich auf Medikamente stärker als die meisten anderen Menschen.	<input type="checkbox"/>				
S04	In der Vergangenheit habe ich mit unangenehmen Nebenwirkungen auf Medikamente reagiert.	<input type="checkbox"/>				
S05	Selbst eine sehr kleine Dosis eines Medikaments kann meinen Körper durcheinander bringen.	<input type="checkbox"/>				

Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der Aussagen auf dieser Seite fort, wenn Sie zur Zeit Medikamente einnehmen.

Ihre Ansichten zu Medikamenten, die Ihnen verordnet wurden

Wir möchten Sie nun über Ihre persönliche Einstellung zu den Medikamenten befragen, die Sie zur Zeit einnehmen. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen, die Menschen über Medikamente getroffen haben die Ihnen verordnet wurden. Bitte geben Sie an, wie stark Sie jeder einzelnen Aussage zustimmen, indem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wir sind an Ihrer persönlichen Sichtweise interessiert.

	Ansichten über Medikamente, die Ihnen verordnet wurden	Stimme voll und ganz zu	Stimme eher zu	Unentschieden	Stimme eher nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
B51	Ich bin zur Zeit gesundheitlich auf meine Medikamente angewiesen.	<input type="checkbox"/>				
B52	Es beunruhigt mich, wenn ich meine Medikamente einnehmen muss.	<input type="checkbox"/>				
B53	Ohne meine Medikamente wäre mein Leben nicht möglich.	<input type="checkbox"/>				
B55	Manchmal mache ich mir Sorgen über die Langzeiteffekte meiner Medikamente.	<input type="checkbox"/>				
B54	Ohne meine Medikamente wäre ich sehr krank.	<input type="checkbox"/>				
B56	Meine Medikamente sind ein Rätsel für mich.	<input type="checkbox"/>				
B57	In Zukunft wird meine Gesundheit von meinen Medikamenten abhängen.	<input type="checkbox"/>				
B58	Meine Medikamente zerstören mein Leben.	<input type="checkbox"/>				
B59	Manchmal mache ich mir Sorgen, zu abhängig von meinen Medikamenten zu werden.	<input type="checkbox"/>				
B510	Meine Medikamente schützen mich davor, dass es mir schlechter geht.	<input type="checkbox"/>				
B511	Meine Medikamente machen mir unangenehme Nebenwirkungen.	<input type="checkbox"/>				

FSS

Wir führen ständig ein inneres Zwiegespräch mit uns selbst. Beispielsweise ermuntern wir uns, bestimmte Dinge zu tun; wir tadeln uns, wenn wir Fehler gemacht haben; oder wir loben uns für unsere Leistungen. Auch wenn wir Schmerzen haben, gehen uns bestimmte Gedanken durch den Kopf - andere, als wenn es uns gut geht. Im Folgenden finden Sie typische Gedanken von Menschen, die an RA leiden.

Bitte lesen Sie jede der folgenden Feststellungen durch und geben Sie an, wie häufig Ihnen dieser Gedanke durch den Kopf geht, wenn Sie Schmerzen haben. Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Feld der nachstehenden Skala, die von 0 (fast nie) bis 5 (fast immer) geht.

	Das denke ich.....					
	nie	fast nie	manchmal	oft	fast	immer
1. Wenn ich ruhig bleibe und mich entspanne, geht es mir besser	<input type="radio"/>					
2. Diese Symptome der Arthritis halte ich nicht mehr aus.	<input type="radio"/>					
3. Ich kann gegen meine Symptome selbst etwas tun.	<input type="radio"/>					
4. Egal was ich tue, ich kann doch nichts ändern an meiner Rheumatoiden Arthritis.	<input type="radio"/>					
5. Ich muss mich jetzt entspannen.	<input type="radio"/>					
6. Ich werde schon damit fertig.	<input type="radio"/>					
7. Ich muss schnell ein Schmerzmittel nehmen	<input type="radio"/>					
8. Es wird bald wieder besser werden.	<input type="radio"/>					
9. Das hört ja nie mehr auf.	<input type="radio"/>					
10. Ich bin ein hoffnungsloser Fall.	<input type="radio"/>					
11. Es gibt noch schlimmere Dinge als meine Rheumatoide Arthritis.	<input type="radio"/>					
12. Ich schaffe das schon.	<input type="radio"/>					
13. Wann wird es wieder schlimmer werden?	<input type="radio"/>					
14. Die Rheumatoide Arthritis macht mich fertig.	<input type="radio"/>					
15. Ich kann nicht mehr.	<input type="radio"/>					
16. Diese Symptome machen mich noch verrückt.	<input type="radio"/>					
17. Ablenkung hilft am besten.	<input type="radio"/>					
18. Ich kann mir selber helfen.	<input type="radio"/>					

Arthritis Knowledge Questionnaire

Kreuzen Sie die zutreffende Antwort an:	
1.	Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird verwendet um folgendes zu bestimmen:
<input type="checkbox"/>	eine Diagnose
<input type="checkbox"/>	Messung der Krankheitsaktivität
<input type="checkbox"/>	Messung der Blutviskosität
<input type="checkbox"/>	Messung der Abfallstoffe in Ihrem Blut
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
2.	Hydroxychloroquin beginnt in der Regel zu wirken:
<input type="checkbox"/>	sofort
<input type="checkbox"/>	mit der zweiten oder dritten Gabe
<input type="checkbox"/>	nach etwa 6 Wochen
<input type="checkbox"/>	nach etwa 3-6 Monaten
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
3.	Mit der Behandlung der rheumatoiden Arthritis sollte in der Regel begonnen werden:
<input type="checkbox"/>	in den frühen Stadien der Erkrankung
<input type="checkbox"/>	nach ein paar Jahren, wenn die Erkrankung anhält
<input type="checkbox"/>	wenn die Müdigkeit und der Schmerz zu sehr zunehmen
<input type="checkbox"/>	erst bei älteren Patienten
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
4.	Nach einem langen Zeitraum wird die rheumatoide Arthritis meist:
<input type="checkbox"/>	weniger aktiv
<input type="checkbox"/>	immer schlimmer
<input type="checkbox"/>	aktiver
<input type="checkbox"/>	bleibt ungefähr gleich
<input type="checkbox"/>	ich weiß nicht
5.	Immurek ist:
<input type="checkbox"/>	ein Antimalariamittel
<input type="checkbox"/>	ein entzündungshemmendes Medikament
<input type="checkbox"/>	ein Immunsuppressivum
<input type="checkbox"/>	Beruhigungsmittel
<input type="checkbox"/>	ich weiß nicht
6.	Menschen, die unter einer rheumatoiden Arthritis leiden, sollten:
<input type="checkbox"/>	ihre Diät auf bestimmte Speisen beschränken
<input type="checkbox"/>	immer besonders auf ihr Gewicht achten
<input type="checkbox"/>	nur die Nahrungsmittel essen, die ihnen schmecken
<input type="checkbox"/>	nur Nahrungsmittel essen, die in ihrer Region wachsen
<input type="checkbox"/>	ich weiß nicht

7.	Welche ist die am wenigsten wahrscheinliche Ursache für rheumatoide Arthritis:
<input type="checkbox"/>	Wetterumschwung
<input type="checkbox"/>	die Stressfaktoren im Leben
<input type="checkbox"/>	Infektionen
<input type="checkbox"/>	genetische Faktoren
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
8.	Prednison wird bei Arthritis gegeben um:
<input type="checkbox"/>	die Symptome der Arthritis zu lindern
<input type="checkbox"/>	das Fortschreiten der Arthritis zu verlangsamen
<input type="checkbox"/>	die Arthritis zu heilen
<input type="checkbox"/>	die Arthritis zu verschlimmern
<input type="checkbox"/>	ich weiß nicht
9.	Was haben rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Gicht und systemischer Lupus Erythematoses gemeinsam?
<input type="checkbox"/>	alle verursachen Herzprobleme
<input type="checkbox"/>	alle werden mit den gleichen Medikamenten therapiert
<input type="checkbox"/>	alle lassen sich mit denselben Tests diagnostizieren
<input type="checkbox"/>	alle sind Formen von Arthritis
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
10.	Rheumatoide Arthritis (RA) und Osteoarthritis (OA):
<input type="checkbox"/>	sind unterschiedliche Namen für die selbe Erkrankung
<input type="checkbox"/>	unterscheiden sich nur in den Körperteilen, die betroffen sind
<input type="checkbox"/>	sind verschiedene Arthritiszustände mit einigen wenigen Gemeinsamkeiten
<input type="checkbox"/>	unterscheiden sich, weil die rheumatoide Arthritis Gelenkverformungen verursacht, OA dagegen nicht.
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
11.	Die rheumatoide Arthritis ist das Ergebnis:
<input type="checkbox"/>	von körperlichem Verschleiß
<input type="checkbox"/>	vom Alterungsprozess
<input type="checkbox"/>	von zu viel oder zu wenig von bestimmten Nahrungsmitteln
<input type="checkbox"/>	einer Störung des Immunsystems
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
12.	Beim Sjögren-Syndrom ist ein bekanntes Problem:
<input type="checkbox"/>	zu viel Speichel und andere Aussonderungen
<input type="checkbox"/>	Trockenheit der Augen und des Mundes
<input type="checkbox"/>	kalte, weiße Finger
<input type="checkbox"/>	Übelkeit beim Verzehr von Fisch und einiger Meeresfrüchten
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht

13.	Methotrexat ist:
<input type="checkbox"/>	ein Antimalariamittel
<input type="checkbox"/>	ein entzündungshemmendes Medikament
<input type="checkbox"/>	ein Immunsuppressivum
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
14.	Medikamente, die verwendet werden, um das Fortschreiten der Arthritis zu hemmen:
<input type="checkbox"/>	wirken sofort lindernd auf die Symptome der Arthritis
<input type="checkbox"/>	haben einen langsamen Wirkeintritt
<input type="checkbox"/>	haben sehr wenige Nebenwirkungen
<input type="checkbox"/>	können abgesetzt werden, sobald sich die Arthritis in Remission befindet
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
15.	Synovitis ist:
<input type="checkbox"/>	eine Nasennebenhöhlenentzündung
<input type="checkbox"/>	ein anderer Name für Sehne
<input type="checkbox"/>	eine Entzündung der Gelenkinnenhaut
<input type="checkbox"/>	Flüssigkeit im Gelenk
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
16.	Wenn Sie ein überwärmtes oder entzündetes Gelenk haben, sollten Sie:
<input type="checkbox"/>	versuchen Ihre Übungen wie immer durchzuführen
<input type="checkbox"/>	das Gelenk kräftig massieren um die Schadstoffe zu entfernen
<input type="checkbox"/>	mehr Medikamente einnehmen, damit es nicht so weh tut
<input type="checkbox"/>	keine der obigen Aussagen trifft zu
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
17.	Es sollen mehr Frauen als Männer an rheumatoider Arthritis leiden. Dies wird hauptsächlich darauf zurückgeführt, dass
<input type="checkbox"/>	Frauen tatsächlich häufiger an rheumatoider Arthritis erkranken als Männer
<input type="checkbox"/>	mehr Frauen ihre gesundheitlichen Beschwerden äußern als Männer
<input type="checkbox"/>	Ärzte einem Mann ungern mitteilen, dass er an rheumatoider Arthritis leidet.
<input type="checkbox"/>	Männer sich ihrer Gelenkbeschwerden nicht bewusst sind
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
18.	Gold und Penicillamin sind zwei Beispiele für Medikamente, die
<input type="checkbox"/>	nur zur Linderung der Symptome von Arthritis beitragen
<input type="checkbox"/>	das Fortschreiten der Arthritis verlangsamen
<input type="checkbox"/>	Arthritis heilen
<input type="checkbox"/>	Arthritis verschlimmern
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
19.	Eine Baker-Zyste ist:

<input type="checkbox"/>	eine Schwellung der Wade durch Knieflüssigkeit
<input type="checkbox"/>	ein Zeichen, dass Sie alt werden
<input type="checkbox"/>	bei Bäckern nach jahrelangem Kneten von Brotteig zu beobachten
<input type="checkbox"/>	ein anderer Name für Ballenzeh
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht
20.	Eine Krankheit wie rheumatoide Arthritis wird als "systemisch" bezeichnet, weil
<input type="checkbox"/>	ein Arzt systematisch arbeiten muss, um diese festzustellen
<input type="checkbox"/>	sie den gesamten Körper betrifft
<input type="checkbox"/>	sie ein bestimmtes Körpersystem betrifft
<input type="checkbox"/>	sie zu einer Gruppe von Krankheiten gehört, die als System arbeiten
<input type="checkbox"/>	Ich weiß nicht

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Schneider für die Unterstützung und konstruktive Kritik bedanken und vor allem dafür, dass er die Dissertation über dieses äußerst spannende Thema der Rheumatologie überhaupt ermöglicht hat.

Mein weiterer Dank gilt Frau PD Dr. Jutta Richter und Herrn Dr. Ralph Brinks für ihre Betreuung und Mitwirkung an der Entstehung und Auswertung dieser Dissertation.

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Hans Joachim Bergerhausen, Chefarzt der Rheumatologie Klinikum Duisburg und bei Frau Dr. Astrid Thiele, Chefärztin der Rheumatologie St. Josef Wuppertal, bedanken, die das Projekt in der jeweiligen Klinik ermöglicht haben. Ich möchte mich auch bei meinen Kollegen bedanken, die bei der Rekrutierung von Patienten mitgeholfen haben und ganz besonders bei den Patienten, die bei der Studie mitgemacht haben.

Herzlichen Dank auch an meinen Chefarzt Herrn KD Dr. Marcel Weber für seine tatkräftige Unterstützung bei der Fertigstellung und Korrektur der Dissertation.

Für seine große Unterstützung und den motivierenden Worten möchte ich mich herzlich bei meinem Verlobten Jürg bedanken.

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern.