

Aus der
Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsprofessor Dr. med. Matthias Schneider

Rheumatoide Arthritis
Auf dem Weg von unentdeckter Zerstörung zur
Remission

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach
Innere Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Dr. med. Oliver Sander

2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Management der Rheumatoiden Arthritis in den Jahren von 1990 bis 1995	5
3.	Versorgungsbedarf für die Rheumatoide Arthritis	8
	<i>Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung</i>	
	<i>RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit Z Rheumatol. 2010 [42]</i>	9
	<i>Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen</i>	
	<i>NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt 2020 [45]</i>	11
4.	Optimierung der konventionellen medikamentösen Therapie seit 1995	15
a)	Schmerztherapie – Nichtsteroidale Antirheumatika	15
	<i>Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with</i>	
	<i>rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997 [56].....</i>	16
b)	Naturheilkundliche Therapie - Weihrauch.....	17
	<i>Ist H15 Harzextrakt aus Boswellia serrata, "Weihrauch" eine sinnvolle Ergänzung zur</i>	
	<i>etablierten medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthritits? - Ergebnisse einer</i>	
	<i>doppelblinden Pilotstudie. Z. Rheumatol 1998 [63].....</i>	17
c)	Konventionelle Basistherapie - Methotrexat.....	19
	<i>A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of</i>	
	<i>early active and erosive rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1998 [73]</i>	19
	<i>Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing</i>	
	<i>parenteral gold salt and methotrexate. Ann Rheum Dis 1999 [75]</i>	22
d)	Optimierung der Therapiestrategie mit konventionellen Medikamenten.....	23
	<i>Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs to Treat Rheumatoid Arthritis Drug</i>	
	<i>Development Research 2011 [76]</i>	23
5.	Die neue Medikamentenklasse der Biologika – ist das Optimum erreichbar?.....	25
a)	Biologikatherapie – Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor Fusionsprotein.....	25
	<i>Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro</i>	
	<i>45-2081 (Lenercept): a double blind, placebo controlled dose finding study in rheumatoid</i>	
	<i>arthritis. J Rheumatol 2003 [90].....</i>	26
	<i>Therapie der refraktären chronischen Polyarthritits mit Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor-</i>	
	<i>Fusionsproteinen (TNFR-55-IgG1) - Langzeitbeobachtung an 80 eigenen Patienten. Z Rheumatol</i>	
	<i>1998 [95]</i>	28
b)	Biologikatherapie – Monoklonale Antikörper gegen Tumornekrosefaktor alpha.....	30
	<i>A single dose, placebo controlled study on the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha</i>	
	<i>antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002 [103] .</i>	31
c)	Biologikatherapie – Interleukin-1 Rezeptorantagonist.....	33
	<i>Behandlung der chronischen Polyarthritits mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-</i>	
	<i>Rezeptor-Antagonisten. Z Rheumatol 1998 [110].....</i>	33
d)	Biologikatherapie – Nutzenbewertung und Erfahrungen aus dem klinischen Einsatz.....	35
	<i>Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden</i>	
	<i>Arthritis IQWiG-Berichte 2013 [116]</i>	35
	<i>Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern „Mortalität / Safety – Benefit – Relation“</i>	
	<i>Z Rheumatol 2010 [117].....</i>	37

6.	Optimierung des Managements durch Früherkennung der Rheumatoiden Arthritis.....	40
a)	Aufbau einer „run-in“ Früharthritissprechstunde	41
	<i>Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland. Z Rheumatol 2019 [141]</i>	41
b)	Steigerung der Wahrnehmung der Rheumatoiden Arthritis	43
	<i>Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr. Z Rheumatol 2018 [150]</i>	43
7.	Optimales Management der Rheumatoiden Arthritis für und durch eine gute Lehre.....	46
a)	Rheumatoide Arthritis in einem Kompetenzorientierten Studium	46
	<i>Interprofessionelle Ausbildung auf dem Weg zum Arzt und Physiotherapeuten in einem kompetenzorientierten Curriculum. GMS Journal for Medical Education 2016 [153]</i>	46
b)	Optimales Management der frühen Rheumatoiden Arthritis als Wahlfach.....	48
	<i>Run-in Sprechstunden in der Rheumatologie D-KUR: Düsseldorfer Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma. Rheuma Management 2018 [154]</i>	48
8.	Management der Rheumatoiden Arthritis in Düsseldorf 2020	49
9.	Ausblick – geht es noch besser?	53
10.	Zusammenfassung	54
11.	Abkürzungen und Glossar	57
12.	Literatur- und Quellenverzeichnis	61
13.	Erklärung zur Druckgenehmigung.....	73
14.	Danksagung.....	74
15.	Sonderdrucke der zusammengefassten Publikationen	75

1. Einleitung

Rheumatische und muskuloskeletale Erkrankungen (RMD) stellen eine große Belastung für den Betroffenen, seine Angehörigen, aber auch das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft dar.

Entzündlich rheumatische Erkrankungen sind in dem breiten Spektrum der RMD eher selten Ursache von Beschwerden, haben dann aber häufig einen schwerwiegenden Verlauf.

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist für Frauen mit einer Prävalenz zwischen 0,3 und 1,2% die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung. Frauen sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer, für die eine Prävalenz zwischen 0,1 und 0,4% geschätzt wird [1-4]. Die Erkrankung kann bereits im jugendlichen Alter auftreten, alle Altersstufen betreffen. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu, die Inzidenz zeigt einen Gipfel um das 50. bis 60. Lebensjahr [5].

Die Patienten bemerken Schmerzen und Steifigkeit vor allem in den Morgenstunden an den Hand- und Fingergelenken sowie den Vorfüßen, aber auch andere Gelenke wie die Schultergelenke, Knie, Kiefergelenke oder das Atlanto-Axial-Gelenk können betroffen sein. Typisch sind anhaltende Beschwerden und ein fortschreitender Verlauf, wenn erst einmal ein Gelenk betroffen ist [6]. Hohe Entzündungswerte, Allgemeinsymptome einer konsumierenden Erkrankung, Autoimmunphänomene wie Antikörpernachweis und die bei längerdauernder aktiver Erkrankung zunehmende Beteiligung innerer Organe belegen den Charakter der Systemerkrankung.

In den im Jahr 1988 publizierten Kriterien für die Klassifikation einer Arthritis als RA wird das Vorhandensein von vier oder mehr der folgenden Kriterien erwartet, eine Morgensteifigkeit von mindestens eine Stunde vor maximaler Verbesserung, eine ärztlich dokumentierte Weichteilschwellung (Arthritis) von drei oder mehr Gelenkbereichen, eine Schwellung (Arthritis) der proximalen interphalangealen-, metacarpophalangen- oder Handgelenke, eine symmetrische Schwellung (Arthritis), Rheumaknoten, Rheumafaktornachweis und typische radiologische Veränderungen. Die ersten vier Kriterien müssen mindestens sechs Wochen lang vorhanden gewesen sein. Die Kriterien sind mit einer Sensitivität 91-94 % und einer Spezifität von 89 % für eine etablierte RA getestet [7]. Um die Erkrankung auch früher im Krankheitsverlauf erfassen zu können, wurden 2010 überarbeitete Kriterien entwickelt, die neben den Gelenkschwellungen andere Prognoseparameter wie die Symptombdauer, akute Phase Proteine (Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG und/oder C-reaktives Protein CRP) und die Immunserologie (Rheumafaktor (RF) und/oder anti-citrullinierte Peptide Antikörper ACPA) berücksichtigen [8].

Die Erkrankung zeigt unbehandelt fast immer einen progredienten Verlauf. Schmerzen, Gelenkzerstörungen, Funktionseinschränkungen und bleibende Behinderungen sind direkte Folgen [9]. Aber auch Komorbiditäten und Behandlungsfolgen wie Osteoporose, Infekte und kardiovaskuläre

Erkrankungen reduzieren die Lebensqualität und -erwartung betroffener Patienten [10-13]. Sie machen die kostenintensive Versorgung mit medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie, Hilfsmitteln und Pflege notwendig und reduzieren die Produktivität [14].

Für diese multifaktorielle Krankheit sind genetische, Umwelt-, Verhaltens- und stochastische Risiken bekannt. Der genetische Anteil beträgt etwa die Hälfte des Gesamtrisikos, führend ist das sogenannte „shared Epitop“ [15, 16, 17*]. Silikat- oder Mineralölexposition, Infekte, Rauchen, Übergewicht und wenig körperliche Aktivität bedingen neben Stress und hormonellen Konstellationen die Wahrscheinlichkeit und den Zeitpunkt des Ausbruchs der Erkrankung [18-21]. Chronische Entzündungen selbst führen wiederum zu einem erhöhten Risiko für Endothelschäden, bedingen kardiovaskuläre Erkrankungen, Lymphome, Diabetes und Muskelverlust. Bereits zum Zeitpunkt der Manifestation einer RA hatten 32% der Patienten, nach 15 Jahren der Erkrankung 81% eine Komorbidität [22].

Die Vielzahl angeborener, funktioneller, durch Alterung, Belastungen, Verletzung, entzündliche Schädigung oder psychogen bedingter Störungen des Bewegungsapparates, die sich oft überlappen, hat seit jeher den Umgang der Betroffenen und Angehörigen aber auch der medizinischen Versorger mit der RA erschwert. Jeder Mensch hat bereits eigene Erfahrungen mit Schmerzen im Bewegungsapparat gemacht und damit eigene Krankheitsvorstellungen und Lösungsansätze etabliert. Häufig wird daher auch eine schuldhafte Mitverantwortung des Betroffenen in der Entwicklung der Erkrankung gesehen. Die Ursachen und Folgen der RA sind aber nicht alleine durch Verhaltensänderung, Training oder Operation zu beeinflussen. Die Erkrankung bedarf vielmehr einer gezielten medikamentösen Therapie, die nicht nur die Symptome sondern die für die Entstehung oder Aufrechterhaltung relevanten Veränderungen beeinflusst [23].

Grundlage eines optimierten Managements der Erkrankung ist die Bedarfsplanung. Hierzu sind Instrumente zur Abschätzung der Häufigkeit und Schwere rheumatischer Erkrankungen notwendig. Es sollte möglich sein, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und sie dann durch eine Therapie kontrollieren oder gar in eine Remission bringen zu können [24]. Valide Kriterien werden für die Diagnosestellung, valide Messinstrumente für das Abbilden der Aktivität und Schwere der Erkrankung und ihren verursachten Schaden benötigt [25, 26]. Es bedarf zudem einer Auswahl an Therapien, die möglichst zielgerichtet und langfristig einsetzbar die Erkrankung beeinflussen können, ohne relevante Risiken zu bergen oder selber Schäden zu verursachen.

Die Versorgung von Patienten mit RA hat in den letzten 25 Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren. Die Erkrankung ist in den Fokus epidemiologischer Forschung gelangt und gleichzeitig konnte die medikamentöse Therapie revolutioniert werden: Vom sporadischen Einsatz empirisch

wirksamer Substanzen hin zur frühzeitigen zielgerichteten Intervention im inflammatorischen Regelsystem, von einer symptomatisch orientierten Linderung zur Krankheitskontrolle mit dem Ziel der Remission. Die Versorgungssituation für Patienten ist aber auch 2020 weiter durch eine lange Latenz bis zur Diagnosestellung, lange Wartezeiten auf eine rheumatologische Versorgung und unzureichende Umsetzung der therapeutischen Möglichkeiten gekennzeichnet.

Die europäischen Rheumatologen haben sich daher auf eine Road Map (RheumaMap) verständigt, um das Management von Patienten mit RMD auf dem Weg zur Remission zu optimieren.

Die übergeordneten Ziele auch der 2019 überarbeiteten Version sind eine Primärprophylaxe, ein höherer Grad an Früherkennung, die Minderung der Auswirkungen von manifesten RMDs inklusive der Senkung der Morbidität und Mortalität, die Optimierung der Betreuung von Menschen mit bestehenden RMDs und die Teilhabe der Betroffenen [27].

Diese Arbeit zeigt auf Grundlage dieser Ziele den in den letzten 25 Jahren vollzogenen Prozess zum optimalen Management der RA von unentdeckter Zerstörung zur Remission anhand eigener Beiträge klinisch orientierter Forschung, Versorgungsforschung und deren Überschneidungen mit der universitären Lehre im Kontext wichtiger Meilensteine auf und benennt Chancen für eine weitere Optimierung.

2. Management der Rheumatoiden Arthritis in den Jahren von 1990 bis 1995

Um den Ausgangspunkt des Weges und die in den letzten 25 Jahren erreichten Verbesserungen im Management der RA einordnen zu können, ist ein Rückblick auf die Versorgungssituation von RMD Anfang der 1990er Jahre sinnvoll.

Belastbare Daten zur Häufigkeit und zum Verlauf der RA waren in Deutschland 1990 nicht verfügbar. H. Raspe, der renommierteste Versorgungsforscher für die Rheumatologie dieser Zeit, beschreibt die Versorgungsforschung in der Rheumatologie 1986 wie folgt: „Das Grenzgebiet zwischen Sozialmedizin, Epidemiologie und Rheumatologie lässt sich für die Bundesrepublik Deutschland am ehesten als Brachland beschreiben. Vor Jahren von wenigen bearbeitet (Behrend u. Lawrence 1977) liegt es heute weitgehend unbestellt vor uns und wartet auf Kultivierung“ [28]. Er ergänzt ein Jahr später ergänzt er: „Epidemiologie, Sozialmedizin und Rheumatologie - diese drei Disziplinen sind bisher nur selten zusammengekommen. Rheumatische Erkrankungen waren - jedenfalls seit 1967 - nie ein Hauptthema der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin; und auch ihre Schwester, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, hat es nicht viel weiter gebracht. Nur vereinzelt finden sich in ihren Verhandlungsberichten seit 1969 sozialmedizinische oder epidemiologische Beiträge“ [5].

Die meisten Schätzungen zur Prävalenz der RA greifen auf europäische und amerikanische Bevölkerungsstudien zurück [28], das Memorandum der rheumatologischen Fachgesellschaft kann an Studien in Deutschland lediglich eine telefonische Befragung mit anschließender Untersuchung im Großraum Hannover [5, 29] zitieren.

Obwohl bekannt war, dass chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates selten spontan remittieren und die RA einen fast regelhaft chronisch progredienten Verlauf zeigt, nur 10% konnten nach zehn Jahren Erkrankung ihre Funktion im Alltag erhalten aber fast doppelt so viele waren komplett immobil [30], bestand die Therapie der RA bis Anfang 1990 typischerweise zunächst aus Abwarten mit Entlastung, Physiotherapie und der symptomatischen Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika und Kortikosteroiden. Das Konzept wurde „therapeutische Pyramide“ genannt, denn nur ein geringer Anteil schwer Erkrankter mit dann offensichtlichen Krankheitsfolgen wie Deformierungen oder systemischen Manifestationen wurde vom Hausarzt an den Facharzt vermittelt und erhielt „als Spitze der Pyramide“ eine weiterreichende Behandlung im Sinne einer Basistherapie [31]. Selbst das im September 1993 verfasste und 1994 veröffentlichte Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie fördert die zurückhaltende Einstellung zu einer langfristigen Kontrolle der Erkrankung oder gar Remission durch eine medikamentöse Therapie mit folgendem Zitat: *„Nach rheumatologischer Erfahrung bieten vor allem diese Medikamente (Antimalariamittel, Goldsalze, D-Penicillamin, Sulfasalzin, Antimetabolite wie Methotrexat u. a.) eine Chance, den Krankheitsverlauf, wenigstens mittelfristig, günstig zu beeinflussen. Dies bedeutet nicht, dass man mit dieser Behandlung zufrieden sein könnte; die Medikamente sind nur begrenzt wirksam und verursachen zahlreiche und gelegentlich gefährliche Nebenwirkungen“* [32].

Diese Basistherapien wurden bei den sehr schwer Erkrankten in den typischerweise wohnortfernen rehabilitativen Rheumakliniken (oft in traditionellen Kurorten wie Aachen für das Rheinland) stationär eingeleitet.

Die Unterversorgung mit Basistherapien wird noch verständlicher, wenn man sich die Versorgungsrealität zu dieser Zeit vor Augen hält: Anfang 1989 waren in der Bundesrepublik Deutschland 48 internistische Rheumatologen mit eigener Praxis niedergelassen, ein Facharzt für 1.250.000 erwachsene Einwohner. In einer zwischen 1984 und 1989 erhobenen Auswertung in Hannover berichteten nur 17% der Patienten mit RA im letzten Jahr einem internistischen Rheumatologen vorgestellt worden zu sein, 39% hatten "jemals" Kontakt mit einem Rheumatologen gehabt. Das regionale Rheumazentrum an der Medizinischen Hochschule Hannover hatte, auf den gesamten Krankheitsverlauf gesehen, 9% derjenigen im Einzugsgebiet erreicht, die an einer RA erkrankt waren. Im Mittel waren bei diesen Patienten über sieben Jahre vergangen, ehe sie im regionalen Zentrum vorgestellt wurden [29, 33].

Auch für den Großraum Düsseldorf galt diese Unterversorgung. Eine 1991 durchgeführte Analyse der ersten 100 ambulant im St.-Elisabeth-Hospital in Meerbusch-Lank vorgestellten Patienten mit RA ergab eine Symptombdauer von 7,4 Jahren. Der letzte Kontakt beim Rheumatologen lag bei den Patienten mehr als zwei Jahre zurück. 31% der in der Regel aktiv und schwer Erkrankten waren bisher noch keinem Rheumatologen vorgestellt worden [32].

Während in rheumatologischen Zentren etwa 50% der Patienten mit RA mit einer Basistherapie behandelt wurden, waren es bezogen auf den Großraum Hannover 17%, da von denjenigen, die nur vom Hausarzt oder einem Facharzt ohne rheumatologische Spezialisierung gesehen worden waren, maximal 11% eine Basistherapie erhielten. Aus Meerbusch und Essen wurden 1993 Versorgungsraten der vorgestellten Patienten mit Basistherapeutika von 30% berichtet [32].

Die für die Optimierung der Versorgung notwendigen wissenschaftlichen Strukturen waren zudem nicht vorhanden, 1992 gab es nur vier C4 Lehrstühle für Rheumatologie (Lübeck/Bad Bramstedt, Hannover, Gießen und Erlangen) sowie fünf C3-Abteilungen bzw. Positionen (München, Freiburg, Göttingen, Düsseldorf und Regensburg). Rheumatologische Akutbetten in einer vollwertigen Klinik waren 1989 in der gesamten Bundesrepublik in nur zwei Einrichtungen ausgewiesen. Als Schwerpunkt der Betreuung der Patienten blieben damit die großen rehabilitativ ausgerichteten Fachkliniken, aber auch nur jeder vierte Patient mit RA hatte in den fünf Jahren vor der Befragung eine rehabilitative Maßnahme erhalten, im Mittel nach sechs Jahren Erkrankungsdauer [32].

Da die Wirkung der Basistherapeutika nur sehr langsam einsetzte und nach Absetzen dieser Medikamente aufgrund des Langzeiteffektes in der Regel nicht sofort eine Verschlechterung eintrat, Nebenwirkungen aber rege diskutiert wurden, fehlte bei Patienten und Behandlern die Motivation zur Fortsetzung der Therapie [34]. Die Therapien wurden bei eingetretener Besserung, aus organisatorischen Gründen wie das Fehlen einer wohnortnahen Weiterversorgung, aus Angst vor Nebenwirkungen, fehlendem Glauben an die Wirkung oder wegen tatsächlicher Nebenwirkungen häufig rasch wieder beendet [32]. Eine erneute Überprüfung des Therapiekonzeptes fand dann auch wieder erst im Jahresintervall statt, denn fachärztliche Untersuchungen erfolgten bei vielen Patienten nur im Rahmen stationär rehabilitativer Aufenthalte. Die Patientenführung und Abschätzung von Krankheitsaktivität und Fortschreiten basierte auf kumulierter Erinnerung des Patienten, subjektiver globaler Einschätzung des Arztes und der gelegentlichen Bestimmung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit als einem unspezifischen Entzündungsparameter. Scores waren in der alltäglichen Versorgung noch nicht üblich, sie wurden gerade für Studien entwickelt [32,35]. Die Dokumentation der Knochenzerstörung als einem Surrogat für den Krankheitsverlauf, auch in der alltäglichen klinischen Versorgung, gewann gerade an Bedeutung, da sie besser die Folgen der Erkrankung zwischen den jährlichen Kontrollen abbilden konnte als die aktuellen

Beschwerden oder Entzündungsparameter, die durch symptomatische Therapien beeinflussbar waren. Zudem boten sie die Möglichkeit einer standardisierten und „geblindeten“ Auswertung größerer multizentrischer Kohorten. 1994 fand im Rheinland ein internationales Symposium zum Scoring radiologischer Veränderungen bei der RA statt, in dem Unterschiede aber vor allem Gemeinsamkeiten bisher vorgestellter radiologischer Scoring-Methoden erfasst und diskutiert wurden. Einen umfassenden Überblick über diesen Aufbruch in die standardisierte Verlaufsdocumentation der RA mittels serieller Röntgendiagnostik bieten die 1995 veröffentlichten Übersichten im Journal of Rheumatology [36].

Den verbreitet pessimistischen Stand des Managements der RA in den Jahren 1990-1995 fasst dieses Zitat aus dem 1994 publizierten Memorandum der DGRh passend zusammen: *„Allerdings darf man von der klinischen Rheumatologie nicht mehr verlangen, als sie nach dem Stand ihres Wissens und Vermögens geben kann. Die Heilung eines cP-Kranken, so „bedarfsgerecht“ sie auch sein mag, ist (heute noch) eine Unmöglichkeit und kann ernsthaft nicht in Aussicht gestellt werden. So spielt die Indikationsgerechtigkeit eine einschränkende aber auch qualitätssichernde Rolle. Es ist eines der Grundprobleme der klinischen Rheumatologie, daß sich empirisch (an den „outcomes“) überprüfte Indikationsregeln nur für wenige Problemlagen formulieren lassen. Als Beispiel mag die Notwendigkeit einer medikamentösen Basistherapie bei aktiver cP gelten. Aber schon bei der Wahl einzelner Basistherapeutika, der Verordnung von Steroiden, Ergotherapie, Patientenschulung, operativen Synovektomien etc. dürfte nicht immer Konsens zu erzielen sein. Es scheint einfacher, bestimmte diagnostische Strategien (z. B. Bestimmung von Harnsäure, Rheumafaktoren und AST i. S. bei jeder Arthralgie) oder therapeutische Verfahren (z. B. Enzymtherapie) als in ihrer Wirksamkeit unbewiesen, d. h. als grundsätzlich nichtindiziert, auszuschließen“* [32].

3. Versorgungsbedarf für die Rheumatoide Arthritis

Um die sektorale Versorgungssituation von Patienten mit gesicherten entzündlich rheumatischen Erkrankungen in Deutschland besser abbilden zu können, als Grundlage der Verbesserung der regionalen rheumatologischen Versorgung in Deutschland, wurden 1993 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit 24 regionale Rheumazentren gegründet und eine standardisierte regionale Dokumentation und zentrale Auswertung am gerade gegründeten Deutschen Rheuma Forschungszentrum DRFZ etabliert [37]. Das Anfang der 1990er Jahre fehlende Wissen konnte inzwischen kompensiert werden, die nach 1993 erhobenen Daten erlauben heute eine Beurteilung des Langzeittrends der rheumatologischen Versorgung in den dokumentierenden Zentren [38-40]. Jährlich erfolgen umfassende Auswertungen der Daten mit Aufschlüsselung der Diagnose, Versorgungsstruktur und Versorgungsqualität und werden vom DRFZ veröffentlicht [18]. Da nach

anfänglicher Förderung die Datenerhebung inzwischen freiwillig ist, hat die Zahl der dokumentierenden Zentren abgenommen. 2018 wurden aber immer noch 12.031 Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen erfasst, davon 5746 mit RA [18]. Die Ambulanz der Universität Düsseldorf dokumentiert mit 1940 Patienten jeden sechsten der in Deutschland beim DRFZ erfassten Menschen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen und davon 547 Patienten mit einer RA im Jahr 2018. Das Durchschnittsalter der Düsseldorfer Patienten mit RA betrug 58,5 Jahre, der Anteil der weiblichen Patienten betrug 76%, die mittlere Krankheitsdauer 11,1 Jahre, 68% der Patienten waren Rheumafaktor positiv. Die demographischen Daten am UKD unterscheiden sich nicht von der Gesamtpopulation des DRFZ [41]. Diese Patienten befinden sich alle mit gesicherter Diagnose in Fachärztlicher Betreuung. Die Zahl noch nicht diagnostizierter und nicht fachärztlich betreuter Patienten mit RA bleibt aber durch diese Dokumentation nicht erfasst.

Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit Z Rheumatol. 2010 [42]

Ziele: Eine Übersicht zur Häufigkeit der noch nicht diagnostizierten RA und anderer entzündlich rheumatischer Erkrankungen der Versorgungsregion Rhein-Ruhr gewinnen, insbesondere in Orten ohne eine Rheumatologische Praxis. Entwicklung und Umsetzung eines niederschweligen Beratungs- und Screening-Konzeptes mit einem Team aus Studierenden und Rheumatologen.

Methode: Für den RheumaCheck-Express wurde ein Linienbus äußerlich als Screeningeinheit kenntlich gestaltet und umgerüstet mit Warte- und Diagnostikbereichen. Vom 12. Oktober bis 17. November 2007 wurden 24 Städte des Großraums Rhein-Ruhr angefahren. Die Bevölkerung und regionalen Ärzte wurden direkt und über die Medien über die Standorte und Verweilzeiten des Busses sowie das kostenlose Beratungs- und Untersuchungsangebot im Bus informiert. Teilnehmen konnten alle interessierten Personen ohne Altersbegrenzung. Lediglich Personen mit einer bereits bekannten und diagnostizierten RA oder anderen chronisch entzündlichen Erkrankung wurden vom Screening ausgeschlossen, sie konnten sich lediglich informieren.

Die Besucher des Busses füllten den standardisierten Fragebogen RheumaCheck [43] aus und erhielten einen Blutschnelltest auf Rheumafaktoren und ACPA. Nach Verfügbarkeit, bei Beschwerden, positivem Testergebnis oder auf eigenen Wunsch konnten Gelenke der Hände mit Ultraschall untersucht werden und eine orientierende Untersuchung durch einen Rheumatologen im Bus stattfinden. Im Zweifels-/Verdachtsfall wurde eine Nachuntersuchung in einer regionalen rheumatologischen Praxis angeboten.

Ergebnis: 2691 Besucher wurden gezählt, 2615 nahmen am Screening teil und 1330 Besucher wurden vom Rheumatologen begutachtet. Das Durchschnittsalter der Busbesucher betrug 62 Jahre, der Anteil weiblicher Busbesucher lag bei 76%.

Der RheumaCheck fiel bei 142 dieser 1330 Teilnehmer positiv aus. Bei 850 der Teilnehmer wurde im Blutschnelltest ein positiver RF und bei 218 ACPA nachgewiesen. Die Verdachtsdiagnose einer entzündlich rheumatischen Erkrankung wurde bei 319 Besuchern gestellt. Bei 84 von den 131 Teilnehmern, die anschließend eine rheumatologische Praxis zur eingehenden Diagnostik aufsuchten, konnte eine entzündliche Systemerkrankung gesichert werden, in 54 Fällen wurde eine RA diagnostiziert. 373 der fachärztlich begutachteten Besucher hatten keine erkennbare Erkrankung und 638 Hinweise auf eine degenerative Erkrankung des Bewegungsapparates.

Die 188 auffälligen Screening-Teilnehmer, von denen keine Ergebnisse der Nachuntersuchung vorlagen, wurden nachträglich telefonisch kontaktiert; von ihnen waren 92 erreichbar und/oder auskunftsbereit. 41 hiervon hatten sich bei einem Rheumatologen vorgestellt, bei 20 war dabei eine entzündlich-rheumatische Erkrankung diagnostiziert worden, darunter bei acht eine RA. Die durch das Screening neu entdeckten und fachärztlich gesicherten Diagnosen einer entzündlich rheumatischen Erkrankung betragen somit 104 (3,9% aller 2615 am Screening Teilnehmern), bei 62 wurde eine RA diagnostiziert (2,37%). Von den 54 Teilnehmern, bei denen später die Diagnose einer RA in der Praxis gesichert wurde, waren 91% RF-positiv, 61% ACPA-Antikörper-positiv, 59% positiv für beide Marker und 7% negativ für beide Marker. Damit betragen Sensitivität und Spezifität des RF 91% und 26%, der ACPA 61% und 60% und des RheumaCheck-Fragebogens 35% und 72%.

Erkenntnis: Der RheumaCheck-Express ist die erste bevölkerungsnahe Screening-Aktion auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung und insbesondere die RA im Großraum Rhein-Ruhr. Die hohe Prävalenz der undiagnostizierten RA von fast 2,4% bei den Besuchern kann nicht auf die Bevölkerung übertragen werden. Es ist anzunehmen, dass Menschen mit Beschwerden bevorzugt den Bus aufgesucht haben. Zudem zeigte sich eine selektierte Demographie von überproportional weiblichen älteren Besuchern, die der ohnehin am wahrscheinlichsten betroffenen Bevölkerungsgruppe entspricht. Dennoch demonstriert die Häufigkeit der neu diagnostizierten Fälle der RA eine deutliche Unterversorgung im Jahr 2007 selbst im Ballungsgebiet Rhein-Ruhr. Weiterhin konnte eine nicht hinreichende Sensitivität und Spezifität der Labor-Schnelltests und

Fragebogen dokumentiert werden, die klinische Untersuchung bleibt unersetzbar [42, in Anlage].

Die durch die Früherkennungs-Kampagne gewonnene Bestätigung, dass die Untersuchung der Hand auf Gelenkschwellungen und Schmerzen auch zuverlässig durch trainierte nicht ärztliche Untersucher, hier Studierende, im Rahmen größerer Screening Untersuchungen umsetzbar ist, ermöglichte die Planung der nicht ärztlichen Handuntersuchung durch geschulte „Study-Nurses“ auch im Rahmen großer Kohortenstudien.

Die Deutsche Nationale Kohorte (NAKO) ist ein gemeinsames interdisziplinäres Projekt zahlreicher universitärer Zentren, der Helmholtz- und Leibniz-Gemeinschaft und anderer Forschungsinstitute. Bundesweit wird eine Zufallsstichprobe der Gesamtbevölkerung von je 100.000 Frauen und Männern im Alter von 20 bis 69 Jahren in 18 regionalen Studienzentren untersucht, um Ursachen und Zusammenhänge der „Volkskrankheiten“ kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Diabetes, psychiatrische Erkrankungen, RMD, Atemwegs- und Infektionskrankheiten erkennen zu können. Basis ist ein ausführliches standardisiertes Interview, eine breite Palette medizinischer Untersuchungen und der Aufbau einer Biobank (sogenanntes Level 1). In einer zufällig ausgewählten Untergruppe von 20 % der Teilnehmer (sogenanntes Level 2, n = 40.000) werden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus erhalten in fünf der 18 Studienzentren insgesamt 30.000 Studienteilnehmer ein Ganzkörper Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprogramm. Das Studienprogramm ist prospektiv über bis zu 30 Jahre geplant mit halbjährlichen Interviews und einer Nachuntersuchung alle vier bis fünf Jahre. Die Untersuchung ist damit eine wichtige, zentrale Ressource für die bevölkerungsbasierte Epidemiologie in Deutschland und trägt dazu bei, neue und maßgeschneiderte Strategien für die Früherkennung, Vorhersage und primäre Prävention bedeutender Krankheiten zu identifizieren [44]. Die Studienkohorte war 2019 komplett rekrutiert worden.

Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt 2020 [45]

Ziel: Erfassung der Häufigkeit von RMD in Deutschland in einer großen repräsentativen Kohorte.

Methode: In der Level-1 Basisuntersuchung erhielten alle 200.000 Teilnehmer ein computerunterstütztes Interview, das an allen NAKO-Studienzentren identisch durchgeführt wurde. Erfragt wurde zunächst, ob jemals eine der aufgelisteten degenerativen und entzündlichen RMD diagnostiziert wurde. Bei einer positiven

Antwort wurde ergänzend nach deren Behandlung in den vergangenen 12 Monaten gefragt.

Bei der Level-2-Zusatzuntersuchung wurden 20% der Teilnehmer ausgesuchter Studienzentren einer standardisierten klinischen Handuntersuchung unterzogen. Die Untersucher wurden zentral und an den Untersuchungszentren an Gesunden und Patienten trainiert, getestet und zertifiziert. Jedes Fingergrund- und Mittelgelenk wurde der Reihe nach von drei bis vier Seiten gleichzeitig palpiert. Wurden beim Abtasten der Gelenke Schwellungen und/oder Druckschmerz erkannt, so wurde dies für das betroffene Gelenk dokumentiert.

In einer weiteren Level-2 Untersuchung wurden die Schmerzen und Beweglichkeit der Hüft- und Kniegelenke mittels eines dafür entwickelten Winkelstuhls dokumentiert.

Die Beschreibung der Verteilung einzelner Variablen erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowohl ungewichtet als auch nach Geschlecht und Altersgruppe in 5-Jahres-Schritten auf die deutsche Bevölkerung 2011 standardisiert. Die Abhängigkeit vom Alter wurde mittels fraktionaler Polynome modelliert, um mögliche nichtlineare Zusammenhänge besser zu beschreiben. Ein Test zwischen unterschiedlichen funktionalen Formen fand auf Basis von Devianztests zum Niveau $p < 0,01$ statt. Die binären Endpunkte wurden mittels logistischer Regression modelliert, die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten wurden dann als Grafik dargestellt. Prädiktoren für die Prävalenzschätzung waren das Alter in Jahren, das Geschlecht sowie ein Produktterm aus Alter (zentriert) und Geschlecht. Um die erwartete Untersucherabhängigkeit für die klinischen Befunde erfassen zu können, wurden die Untersuchereinflüsse mittels Intraklassenkorrelation berechnet.

Ergebnis: Die aktuell ausgewerteten Daten wurden zwischen 2014 und 2017 erhoben, sie repräsentieren die Hälfte der NAKO Gesamtkohorte mit 54.520 Frauen (53,6%; Alter im Mittel 51,5 Jahre, Spannbreite 20–73 Jahre) und 47.259 Männern (46,4%; Alter 52,5 Jahre, 20–75 Jahre).

Die mittels Intraklassenkorrelation berechneten Untersuchereinflüsse lagen für die einzelnen Items zu Schmerzen unter 0,01 sowie für Schwellungen unter 0,04, wobei ein möglichst niedrigerer Wert erwünscht war. Es wurden zur Reduktion des Untersuchereinflusses nur Ergebnisse von Studienassistenten verwendet, die mindestens 30 Probanden untersucht hatten und damit eine ausreichende Routine hatten. Zudem wurde ein Untersucher von 122 Probanden wegen gehäuft nicht plausibler Werte ausgeschlossen. Somit verblieben bei der Handuntersuchung 56 von 122 Studienassistenten mit insgesamt 9076 (93,3%) von 9725 Untersuchungen. Der

Anteil der Frauen, deren Untersuchung verwendet wurde betrug 50,4% Frauen (Alter im Mittel 50,9 Jahre, Spannweite 20–73 Jahre) und 49,6% Männer (Alter 51,4, 20–72 Jahre).

Die Diagnose einer RA wurde von 1,85% der Probanden berichtet, 2,62% der Frauen und 1,08% der Männer. Die Prävalenz nahm mit dem Alter zu und Probanden über 60 waren mit über 4% (weiblich) beziehungsweise über 1,8% (männlich) deutlich häufiger betroffen, aber auch 0,8% der Frauen und 0,3% der Männer im dritten Lebensjahrzehnt berichteten an einer RA erkrankt zu sein.

Schwellungen an mehr als zwei Fingern, ein typisches Symptom der RA, hatten 2,4% der untersuchten Probanden der Vorauswertung in der NAKO, 1,46% der Männer und 3,48% der Frauen. Am häufigsten waren das Mittelgelenk von Zeige- und Mittelfinger betroffen.

Erkenntnis: Aufgrund der Studiengröße der deutschen NAKO Gesundheitsstudie kann die Häufigkeit wichtiger RMD, die Verteilung der Symptome und Erkrankungsgruppen nach Geschlecht und Alter getrennt erfolgen. Erstmals ist die Durchführung der klinischen Untersuchungen an den Händen mit Fokus auf Schwellungen und Schmerzen Bestandteil der epidemiologischen Datenerhebung in Deutschland.

Die selbst berichtete Diagnose RA zeigt mit 1,85% eine deutlich höhere Prävalenz als eine regionale Befragung aus dem Jahr 1989 in Hannover, die 0,6–0,9% ergab [29] und Schätzungen von Bevölkerungsstudien anderer europäischer Länder, die für Frauen eine Prävalenz zwischen 0,3 und 1,2% und für Männer zwischen 0,1 und 0,4% erwarten ließen [46-48]. Sie zeigt aber nur leicht höhere Werte als die Schätzung aus den Abrechnungsdiagnosen der gesetzlichen Krankenkassen, die adjustiert bei 1,38% lagen [49]. Eine höhere Prävalenz von über 4% für Deutschland schätzt nur eine andere Studie zur globalen Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis [14]. Von den Autoren wurden aber mit den ICD10-Codes M05–M06.9 und M08.0–M08.89 noch weitere Erkrankungen als RA zusammengefasst, wie die in Deutschland in Abrechnungen häufig klassifizierte undifferenzierte Polyarthritiden (ICD10 M06.9) und die juvenilen Arthritiden (ICD10 M08). Die hohe Zahl an Zuweisungen mit falscher Diagnose RA und Begünstigungen im Risikostrukturausgleich bei Führung der Diagnose RA lassen an der Validität der reinen Krankenkassen-Abrechnungsdaten zweifeln. In einer Untersuchung von 7.155.315 Versicherten der Barmer GEK aus ganz Deutschland wurde bei 115.654 (1,62%) eine Diagnose RA (ICD10 M05.X und M06.X) abgerechnet. Bei über 30% dieser Population wurde im Abrechnungsjahr zu keinem Zeitpunkt das CRP oder die BSG bestimmt, mehr als 40% erhielten keine entzündungshemmenden Medikamente und mehr als 60%

wurden nicht einem Rheumatologen vorgestellt. Nimmt man die mindestens einmal jährliche Kontrolle der Entzündung und die Verordnung eines nichtsteroidalen Antirheumatikums oder Kortikosteroids als Mindestvalidierung einer möglichen Diagnose RA, reduziert sich der Anteil auf 0,94% der Population (0,81% bezogen auf die Bevölkerung). Berücksichtigt man nur die mindestens einmal im Jahr vom Rheumatologen gesehenen Fälle verbleibt nur noch 0,64% der untersuchten Population und 0,55% der Bevölkerung. Die in diesem Algorithmus wenig plausiblen Fälle waren ganz überwiegend als M06.X, also seronegativ verschlüsselt [46]. Die so „bereinigten“ Abrechnungsdaten unterschätzen dann allerdings die tatsächliche Prävalenz bei vielerorts noch langer Symptombdauer bis zur Diagnosestellung der RA und unentdeckten Fällen, wie zum Beispiel durch unsere Screening-Aktion dokumentiert. Die naheliegenden Fehler der altersbezogenen Prävalenzberechnung sind eine Unterschätzung der Prävalenz der RA bei jungen Menschen durch zu späte Diagnosestellung und eine Überschätzung im Alter aufgrund des kumulativen Risikos der Falschdiagnose, die dann aus Abrechnungsgründen nicht wieder verworfen wird. Auch in der NAKO Kohorte werden diese Daten zur Verfügung stehen und die Plausibilität bei einer Neuberechnung in der Gesamtkohorte verbessern helfen. Zudem liegen - als Alleinstellungsmerkmal der NAKO Kohorte - klinische Befunde vor, die die Plausibilität der bekannten Diagnose RA und die Schätzung der Wahrscheinlichkeit noch nicht erkannter Diagnose verbessern werden.

Dieses ist die erste Studie, die einen Einblick in die Häufigkeit und Verteilung geschwollener und schmerzhafter Fingergelenke in der zufällig ausgewählten Allgemeinbevölkerung liefert. Die vergleichsweise hohe Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke beinhaltet aber nicht nur Patienten mit RA, auch Reizzustände einer Fingerpolyarthrose vom Typ Bouchard und Gelenkschwellungen bei anderen chronischen Arthritiden wie der Psoriasisarthritis könnten vorliegen. Das kann aber durch Abgleich der parallel erhobenen Diagnose Fingergelenksarthrose und Psoriasis und der Kategorisierung als Bouchardarthrose in der klinischen Einschätzung abgeglichen werden [45, in Anlage].

Die mit dem Alter zunehmende Prävalenz der RA, die sinkende Mortalität der Erkrankung und die sich ändernde Altersstruktur lässt ein weiteres Ansteigen der bevölkerungsbezogenen Prävalenz und damit des Versorgungsbedarfs erwarten. Zudem gibt es Hinweise auf eine steigende Zahl an Neuerkrankungen [50].

Die direkten Jahreskosten für einen Patienten mit RA lagen 2002 bei durchschnittlich 4.700 Euro, davon fielen 1.850 Euro auf die Medikation. Zudem werden mittlere indirekte Kosten von 13.500 bis 15.600 Euro pro Person und Jahr geschätzt [51]. Verknüpft man diese Kosten mit einer konservativ geschätzten Prävalenz der RA von 1% lässt sich eine jährliche volkswirtschaftliche Belastung von 17 Milliarden Euro für die Bundesrepublik abschätzen. Da ein optimales Management die Chance bietet, Krankheitsfolgen aber auch Komorbiditäten zu vermindern, erscheint ein deutliches Einsparpotential greifbar [52].

4. Optimierung der konventionellen medikamentösen Therapie seit 1995

Die optimale Therapie der RA ist multimodal. Der wichtigste therapeutische Beitrag des internistischen Rheumatologen ist neben der Koordinierung von Krankengymnastik, Physiotherapie, Hilfsmittelversorgung und operativer Korrektur die medikamentöse Therapie. Jeder Patient mit einer RA bedarf einer medikamentösen Therapie, die ältesten verfügbaren Medikamente sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und pflanzliche Heilmittel. Seit über 50 Jahren ist aber auch die Wirkung von Kortikosteroiden und langsam wirkenden antirheumatischen Medikamenten (früher oft gebräuchlich: LWAR) bekannt. Obwohl bis Anfang der 1990er Jahre noch eine starke Skepsis bestand, ob durch den Einsatz der bekannten Medikamentengruppen ein langfristig verbessertes Outcome der Erkrankung erzielt werden konnte, zeigten die Studien, dass Sie nicht nur symptomatisch wirken, sondern auch den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Sie wurden daher DMARD (Disease modifying antirheumatic drug) oder kurz Basistherapie genannt. Die bereits 1995 für die Behandlung der RA verfügbaren Medikamente werden auch als konventionelle Therapie zusammengefasst.

a) Schmerztherapie – Nichtsteroidale Antirheumatika

Schmerzmittel lindern muskuloskelettale Beschwerden und ihr symptomatischer Einsatz erhöht die Lebensqualität Betroffener. Sie gehören zu den am häufigsten verordneten Substanzen überhaupt. NSAR sind die idealen Schmerzmittel bei der RA [53]. Doch ihr bei der RA häufig dauerhafter Einsatz ist - anders als bei gelegentlicher Einnahme - durch Risiken, Nebenwirkungen und Interaktionen limitiert [54]. Daher sind weitere Entwicklungen der NSAR hin zu einer risikoärmeren symptomatischen Therapie für einen besser versorgten Patienten notwendig. Die meisten Forschungen für und an Patienten mit RA Ende der 1980er Jahre betrafen die Entwicklung und Anwendung von NSAR. Da die erwünschte antiphlogistische Wirkung der NSAR durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX) 2, die häufigsten Nebenwirkungen aber durch die Hemmung der COX 1 bedingt

sind, wurden zunehmend selektive COX 2 Hemmer für die Langzeitanwendung entwickelt. Ziele waren für die dauerhafte Anwendung eine möglichst anhaltende Wirkung bei nur einmal täglicher Einnahme, keine Kumulation der Substanz und keine Interaktionen mit der Komedikation [55]. Meloxicam ist das erste in dieser Strategie eingeführte und 1996 zugelassene NSAR mit hoher Affinität für COX 2 und einer günstig langen Halbwertszeit, die bei abendlicher Einnahme eine Besserung der starken frühmorgendlichen Schmerzen und Steifigkeit der RA verspricht.

Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997 [56]

Ziel: Ausschluss befürchteter und von anderen NSAR bekannter Interaktionen [57] von Meloxicam mit der Basistherapie MTX bei Patienten mit RA.

Methode: Die monozentrische, offene, unkontrollierte Phase III Pharmakokinetikstudie wurde bei Patienten mit gesicherter symptomatischer RA und laufender Basistherapie mit MTX 15mg in der Woche i.v. durchgeführt. Die Plasmaspiegel von MTX wurden vor, 0,03, 0,17, 0,67, 1,5, 3, 5, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach i.v. Injektion von 15mg MTX bestimmt, und zwar war ohne begleitende NSAR (9 Tage Auswaschzeit) und nach einer einwöchigen Aufsättigung mit Meloxicam 15mg p.o./Tag. Als Parameter der Pharmakokinetik wurden jeweils die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve über die Zeit (AUC MTX), die MTX Clearance (Cl_{tot} MTX), Halbwertszeit (t_{1/2} MTX) und der Spitzenspiegel (C_{max} MTX) berechnet und verglichen.

Ergebnis: 13 Patienten wurden rekrutiert, 12 beendeten die Studie. Das Alter lag im Median bei 59 Jahren. Die mittlere AUC MTX betrug ohne Meloxicam 2151ng*h/ml, mit 2327. Das Verhältnis der logarithmisch transformierten Daten mit/ohne Meloxicam des primären Endpunkts AUC MTX betrug 108% mit einer 95%-Vertrauensgrenze zwischen 100 und 117 % und einer Signifikanz im 2-seitigen T-Test von p=0,07. Die mittlere MTX Clearance ohne Meloxicam betrug 122ml/min, mit Meloxicam 113ml/min. Das Verhältnis lag bei 92,6% mit einem Vertrauensintervall von 85,6-100,3%. Die Halbwertszeit des MTX t_{1/2}MTX betrug ohne Meloxicam 3,67 Stunden, mit 3,23. Das Verhältnis lag bei 100,1% (83,4-114,4%) im nicht parametrischen Test.

Erkenntnis: Die Pharmakokinetik des MTX gemessen als AUC MTX ohne NSAR und mit Gabe von Meloxicam lag im Bereich der akzeptierten Abweichung. Relevante oder statistisch signifikante Unterschiede der sekundären pharmakokinetischen Parameter zeigten sich nicht. Die Verträglichkeit in der kleinen Kohorte bei kurzer Beobachtung war gut. Bedenken gegen die gleichzeitige Gabe von MTX und Meloxicam ergaben sich nicht [56, in Anlage].

Meloxicam ist ein auch weiterhin regelmäßig in der Behandlung der RA und anderer rheumatischer Erkrankungen genutztes NSAR. Die Möglichkeit, das NSAR nicht am Tag der MTX Einnahme pausieren zu müssen, fördert die Adhärenz für beide Substanzen. Nachfolgend wurden Substanzen eingeführt, die noch selektiver die COX2 hemmen. Diese nun eigene Wirkstoffklasse neben den NSAR konnte das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen reduzieren [58], hat aber auch neue Risiken wie die Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse [59].

b) Naturheilkundliche Therapie - Weihrauch

Traditionell eingesetzte Wirkstoffe aus der Natur werden vom Patienten oft bevorzugt nachgefragt und angeboten [60]. Das Angebot ist groß und die Wirksamkeit wird oft durch Einzelfallberichte in Laienmedien gestützt. Die wissenschaftliche Evidenz zum Nutzen dieser Substanzen bleibt oft gering, dennoch gibt es einige auch mit wissenschaftlichen Methoden bestätigte Anwendungsmöglichkeiten. Daher sollten diese Substanzen vor einer generellen Empfehlung oder Ablehnung einer Überprüfung ihrer Wirksamkeit nach wissenschaftlichen Standards unterzogen werden. Indischer Weihrauch (das Harz aus *Boswellia serrata*) wird in der traditionellen Ayurvedischen Medizin zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt, in vitro wurde eine Hemmung der Leukotriensynthese nachgewiesen [61]. Ihr Einsatz liegt daher auch bei der RA nahe, denn Leukotriene stellen neben den Prostaglandinen wichtige Vermittler der Entzündungsreaktion dar. Während durch NSAR eine wirksame Prostaglandinsynthesehemmung möglich ist, sind therapeutische Einflüsse auf die 5-Lipoxygenase, das Schlüsselenzym der Leukotriensynthese, begrenzt. Leukotrien B₄ ist chemotaktisch, fördert die Adhärenz der Leukozyten und die Migration von T-Lymphozyten in vitro. Es fördert die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-2 und γ -Interferon in T-Zellen und Interleukin-1 in Monozyten. Es wurden zwei randomisierte doppelblind Placebo kontrollierte Studien mit dem Präparat H15 bei ambulanten Patienten mit langjähriger RA durchgeführt, die eine gute Verträglichkeit belegen. Der Hersteller hatte eine signifikant dem Placebo überlegene Wirkung der Testsubstanz in einem Abstract angepriesen, die Studiendetails und Berechnungsgrundlagen aber nicht veröffentlicht [62]. Ein relevanter Effekt auf die RA während der Studie zu H15 wurde allerdings im größten beteiligten Zentrum nicht wahrgenommen.

*Ist H15 Harzextrakt aus *Boswellia serrata*, "Weihrauch" eine sinnvolle Ergänzung zur etablierten medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthritits? - Ergebnisse einer doppelblinden Pilotstudie. Z. Rheumatol 1998 [63]*

Ziel: Überprüfung der Studienergebnisse zu H15 anhand der Originaldaten bei Diskrepanz zwischen eigenen Erfahrungen und einer publizierten Auswertung des Herstellers.

Methode: Zur Überprüfung der Wirksamkeit von H15 wurden zwei randomisierte placebokontrollierte Pilotstudien in vier Zentren durchgeführt. Die Patienten mit aktiver RA erhielten zusätzlich zu ihrer stabilen Dauertherapie über 12 Wochen bis zu 3.600mg (9 Tabletten) der aktiven Substanz oder Placebo. Zur Beurteilung der Effektivität wurden der Ritchie Index für Schmerz und Schwellung, BSG, CRP, subjektive Einschätzung des Patienten auf visueller Analogskala (VAS) und NSAR-Verbrauch zu den Zeitpunkten 0, 6 und 12 Wochen erfasst. Mittelwerte und Mediane wurden berechnet und die Gruppen verglichen. Serum- und Gewebekonzentrationen wurden in der Studie nicht bestimmt.

Ergebnis: Zwischen 1987 und 1988 wurden insgesamt 78 Patienten mit gesicherter RA rekrutiert. Davon wurden im eigenen Zentrum 37 Patienten betreut, 18 dieser erhielten über 12 Wochen die aktive Substanz und 19 ein Placebo. Die Patienten waren im Mittel 50 Jahre alt, hatten eine Krankheitsdauer von neun Jahren. 80% erhielten eine Basistherapie; 90% nahmen dauerhaft NSAR.

Die eingesparte NSAR Menge betrug nach 12 Wochen im Verumarm 5,8%, im Placeboarm 3,1%; der Unterschied war nicht signifikant. Die Patienten hatten zu jedem Messzeitpunkt im Mittel 9-10 geschwollene und 11-19 schmerzhaft Gelenke, die Änderungen blieben gering und ohne Signifikanz. Eine deutliche Besserung der Gelenksymptomatik im Ritchie Index (Rückgang des Ritchie-Index um 50% aber mindestens 4 Punkte) zeigten drei der Patienten unter Verum und einer unter Placebo. Das subjektive Befinden verschlechterte sich unter Verum im Mittel um 0,1 Punkte auf der VAS Skala (0-10), während es unter Placebo um 0,1 Punkte besser wurde.

Erkenntnis: Der Therapie mit H15 konnte kein messbarer Effekt im Vergleich zu Placebo zugeschrieben werden. Auch wenn die Studienarme vergleichsweise klein sind, lässt das Fehlen überhaupt einer Tendenz zugunsten des Verum ein relevantes Ergebnis in größeren Kohorten nicht erwarten. Damit kann die Therapie mit H15 nicht empfohlen werden. Es muss vermutet werden, dass trotz der hohen Dosis von neun Tabletten nicht die in vitro als wirksam getesteten Spiegel erreicht werden konnten [63, in Anlage].

Anhand der objektivierten und transparenten Ergebnisse konnte der gegenteiligen positiven Darstellung des Herstellers widersprochen werden [64*].

Weihrauchharze werden weiterhin trotz des bisher fehlenden klinischen Wirknachweises als eines der am häufigsten genutzten „natürlichen“ Mittel zur Symptomlinderung muskuloskelettaler Beschwerden genutzt und kommen immer wieder in den Fokus der Forschung [65, 66], wenn auch Cannabinoide das aktuell am meisten beachtete Phytopharmakon sind.

Auch die beste symptomatische Therapie verhindert in den allermeisten Fällen nicht das Fortschreiten der RA und damit die langfristigen Folgen für das betroffene Gelenk, die Funktion des Bewegungsapparates, die Entwicklung von systemischen Manifestationen und Folgeerkrankungen und damit die Gesundheit des Betroffenen. Vielmehr besteht ein Risiko, durch eine zu starke Schmerzlinderung das Fortschreiten der Erkrankung und ihre Risiken zu unterschätzen.

c) Konventionelle Basistherapie - Methotrexat

Da durch eine Therapie mit Kortikosteroiden zwar eine bessere Kontrolle der Symptomatik der RA erreicht wurde als mit NSAR alleine, diese aber mittelfristig selber zu Komplikationen und Folgeerkrankungen geführt hat, wurden Konzepte der steroidsparenden anti-metabolischen Immunsuppression aus der Onkologie abgeleitet. Cyclophosphamid hatte sich für schwere Verläufe der RA als wirksam erwiesen, die Toxizität limitierte aber die längerfristige Anwendung. Methotrexat (MTX) ist ein strukturelles Analogon der Folsäure, das die Bindung von Dihydrofolsäure an das Enzym Dihydrofolatreduktase kompetitiv hemmen kann. Trotz dieser bekannten zellulären Wirkung ist der Wirkmechanismus bei der RA noch nicht vollständig verstanden, da bereits sehr niedrige Dosen wirksam sind. Eine Erklärung kann eine Steigerung der extrazellulären Konzentration von Adenosin sein, einem stark entzündungshemmenden Molekül [67-69].

Trotz langjähriger klinischer Erfahrungen mit niedrig dosiertem Methotrexat bei der RA hatte sich die Therapie 1990 noch nicht durchsetzen können [70-72]. Ein Langzeiteffekt, insbesondere aber die Sicherheit der langfristigen Gabe wurde mehrheitlich angezweifelt, die Toxizität geradezu gefürchtet [29].

A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1998 [73]

Ziel: Die Studie wurde aufgelegt zur Dokumentation der Wirkung und Verträglichkeit von MTX zur Behandlung der RA im Vergleich mit dem Standard der Therapie, parenteralem Goldsalz.

Methode: Für die doppelblind randomisierte Studie wurden Patienten mit gesicherter, aktiver und erosiver RA rekrutiert, die noch nicht mit MTX oder Goldsalzen behandelt worden waren. Es erfolgten für ein Jahr geblindete wöchentliche i.m. Injektionen von entweder 15 mg MTX oder 50 mg parenteralem Goldsalz (Gold-Natrium-Thiomalat GSTM). Danach wurde die Studie als offene prospektive Studie für weitere zwei Jahre im jeweils randomisierten Arm mit MTX 15mg/Woche i.m. oder GSTM in nun gestreckten Intervallen von 50mg alle 14 Tage i.m. fortgesetzt.

Klinische (Schmerzen und Schwellungen an 38 Gelenken, Lansbury articular index, Morgensteifigkeit, Griffkraft, Funktionskapazität, Schmerz auf VAS), Labor- und Röntgenuntersuchungen der Hände und Füße (BSG, CRP, Ratingen Score) sowie der Disease activity Score DAS 28 [74] wurden zu Beginn und in den Monaten 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 bei allen randomisierten Patienten durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war eine Inaktivierung der Erkrankung, definiert als klinische Remission: Keine geschwollenen/schmerzhaften Gelenke, BSG von unter 20 mm/h bei Männern und 30 mm/h bei Frauen, keine Kortikosteroide innerhalb der letzten vier Wochen.

Bei leichten Nebenwirkungen konnte die Therapie pausiert werden, bei nicht tolerablen Nebenwirkungen wurde auf die jeweils andere Substanz gewechselt. Patienten ohne Besserung der klinischen und Laborparameter um mindestens 50% nach einem Jahr wurden auf die Kombination beider Substanzen gesetzt. Alle Patienten verblieben in der Studie.

Ergebnis: Insgesamt 174 Patienten, 87 je Arm, wurden in den zwei Zentren rekrutiert, davon 128 in Ratingen. Das mittlere Alter betrug 55 Jahre, 2/3 waren weiblich, die mittlere Krankheitsdauer betrug zwei Jahre, 60% hatten eine Krankheitsdauer unter 12 Monaten. Im Mittel waren 19 Gelenke schmerzhaft und 15 geschwollen, die BSG lag im Mittel bei 41mm/h, das CRP bei 4,3mg/dl, der mittlere DAS 28 betrug 5,6. Die Arme zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Rekrutierung.

Das Ziel der Remission wurde bei 33,3% aller rekrutierten MTX-Patienten und 37,9% aller rekrutierten GSTM-Patienten innerhalb der drei Jahre erreicht, bei den Patienten die drei Jahre die initiale Studienmedikation fortsetzten lag die Rate bei 59,3 und 55,9%. 88,9 und 94,4% der Patienten, die die initiale Therapie fortsetzten erreichten eine zumindest 50% Besserung zum Ausgangsbefund. Die mittlere Zeit bis zur klinischen Remission war für MTX: 12,1 Monate und für GSTM: 9,1 Monate; $P = 0,06$).

Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie bei 16,1 % der MTX- und 52,9 % der GSTM-Patienten nach einer mittleren Zeit von 30,6 bzw. 6,1 Monaten ($P = 0,0001$) beendet. Bei den regulär über die drei Jahre therapierten Patienten wurde in allen sieben klinischen Variablen (Morgensteifigkeit, Gelenkschmerzen insgesamt, Anzahl der schmerzhaften/geschwollenen Gelenke, Lansbury-Gelenkscore, funktioneller Score und Griffkraft), BSG und C-reaktives Protein eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt (ohne Unterschied zwischen den Gruppen). Es zeigten aber auch 24,2% der MTX- und 54,7 % der GSTM-Abbrecher im Verlauf eine Inaktivierung ihrer Erkrankung.

Erkenntnis: Die Studie ist eine der ersten versorgungsnah geplanten randomisierten doppelblinden Therapiestrategiestudien mit parenteralem Methotrexat und dem damaligen Standardmedikament parenterales Goldsalz als Vergleichssubstanz. Die in nur zwei Zentren durchgeführte und durch die Untersucher konzeptionierte „Mautex“-Studie war mit 36 Monaten deutlich länger geplant war als bisherige Studien und erfasste neben klinischen Symptomen den Disease Activity Score DAS, Remission als Outcome und auch die für die Erkrankung so typischen Knochenzerstörung mittels serieller Röntgenbilder. Rekrutiert wurden Patienten mit „früher“ Erkrankung, die noch keine immunsuppressive Basistherapie oder Goldsalze erhalten hatten, was zu diesem Zeitpunkt eine im Mittel zweijährige Symptombdauer bedeutete. Alle Patienten hatten eine floride Erkrankung und radiologisch bereits erste Erosionen als Ausdruck einer schlechten Prognose. Das Konzept der Studie sah nicht nur vor, die ursprünglichen randomisierten Therapien umzusetzen, es gab vielmehr bereits im Protokoll eine Strategie des Therapiewechsels auf die jeweils andere Substanz bei Nebenwirkung oder deren Kombination bei unzureichender Wirkung mit offener Weiterführung der Patienten in der Studie. Über 36 Monate konnte durch die Behandlung mit MTX oder GSTM bei etwa einem Drittel eine Inaktivierung ("klinische Remission") und bei 80% zumindest eine deutliche Verbesserung erreichen. Auch Patienten, die aufgrund von Toxizität MTX oder GSTM beendeten, entwickeln eine klinische Remission. Die Verträglichkeit und Kontinuitätsrate war unter MTX deutlich besser [73, in Anlage].

Diese Studie hat die Wirksamkeit von Methotrexat in der heute noch üblichen Standarddosis von 15mg/Woche als Langzeittherapie der RA belegen können und zu deren Zulassung geführt. Bisherige Beobachtungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Langzeittherapie der RA konnten durch das konsequent umgesetzte langfristige Behandlungskonzept bei weitem übertroffen werden und eine Reihe an Patienten zeigt erstmals, dass das Fortschreiten der Knochenzerstörung nicht nur verlangsamt, sondern aufgehalten werden konnte und Remission ein erreichbares Ziel ist. Gleichzeitig wurde offensichtlich, dass die Mehrzahl der Patienten nicht langfristig durch die Ersttherapie alleine kontrolliert werden können und Strategien für Nebenwirkungen, insbesondere aber eine unzureichende Wirkung durch das Hinzunehmen eines zweiten Basistherapeutikums zu MTX, die Kombinationsbasistherapie, notwendig, umsetzbar und erfolgreich sind. Aufgrund der Erfahrungen der ersten drei Behandlungsjahre in der Vergleichsstudie wurden die insgesamt 128 in Ratingen eingeschlossenen Patienten mit RA für weitere drei Jahre prospektiv weiter dokumentiert.

Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral gold salt and methotrexate. Ann Rheum Dis 1999 [75]

Ziel: Die Studie dient der Langzeiterfassung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung der RA mit Goldsalzen oder MTX unter besonderer Berücksichtigung der Patienten, die die ursprüngliche Therapie beendet haben und damit als Therapieversager gelten.

Methode: Die Dokumentation der Mautex Studie [73] wurde zu den Monaten 48, 60 und 72 fortgesetzt mit den oben genannten Parametern aus Klinik, Labor und Röntgen. Die gleichen Response-Kriterien wurden fortgeführt. Ausgewertet wurden drei Gruppen von Patienten: Abbrecher der jeweiligen Substanzen MTX und GSTM und diejenigen, die die randomisierte Studie mit der ursprünglichen Medikation beendet hatten (Completer). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden, je nach Verteilung der Werte, mit zweiseitigem t-Test und χ^2 ausgewertet. Die Completer wurden zusammengefasst, um die statistische Kraft zu erhöhen, zumal sie sich zu keinem Zeitpunkt in der klinischen Darstellung relevant unterschieden.

Ergebnis: Alle 128 ursprünglich in Ratingen in „Mautex“ eingeschlossenen Patienten konnten für die Fortsetzung rekrutiert werden. 67 Patienten hatten die ursprüngliche Medikation fortgesetzt, 23 hatten die ursprüngliche MTX (57% wegen Nebenwirkungen) und 38 die ursprüngliche GSTM Behandlung (95% wegen Nebenwirkungen) beendet. Zum ursprünglichen Studienstart zeigten die Kohorten keine relevanten Unterschiede. Nach 72 Monaten lag für immer noch 113 der Patienten (88%) ein vollständiger Datensatz vor, sieben Patienten (5,5%) sind verstorben und bei acht Patienten (6,5%) war der Verlauf nach sechs Jahren nicht bekannt. Damit konnte der ganz überwiegende Teil der randomisierten Patienten über sechs Jahre erfasst werden und nicht nur die selektierten Patienten mit verträglicher Ersttherapie.

Eine signifikante Verbesserung aller Parameter um 40 bis 70 % zum Ausgangsbefund (BSG, CRP, geschwollene und schmerzhafte Gelenke, radiologische Progression) wurde bei Patienten beobachtet, die ihre randomisierte Behandlung mit Gold oder MTX bis zum Jahr 6 nach Therapieinitiierung fortgesetzt hatten. Ein gleiches Ausmaß der Verbesserung konnte bei den GSTM Abbrechern beobachtet werden, während Patienten, die initial auf MTX randomisiert waren, es aber beenden mussten, einen schlechteren Verlauf zeigten.

Erkenntnis: Abbrecher stellen die Mehrheit der Patienten in langfristigen Arzneimittelstudien bei RA dar. Patienten mit vergleichsweise früher RA, die GSTM wegen Nebenwirkungen beenden, zeigen fast die gleiche nachhaltige Verbesserung wie

Patienten, die weiterhin GSTM oder MTX bekommen und können damit nicht als Therapieversager gewertet werden. Patienten, die MTX beendet hatten, zeigten zunächst eine Reaktivierung ihrer Krankheit. Die Auswertung der Intention-to-treat Analyse belegt einen nachhaltigen Nutzen einer frühen, die Krankheitsaktivität kontrollierenden Intervention (letztlich unabhängig von der Substanz) auch auf den langfristigen Krankheitsverlauf, selbst wenn die Medikation gewechselt wurde - aber auch die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie bei der Mehrzahl der Patienten, da die deutlichen Besserungen ohne fortgeführte Therapie zeitlich begrenzt waren [75, in Anlage].

d) Optimierung der Therapiestrategie mit konventionellen Medikamenten

Auch andere Studien zur Etablierung weiterer konventioneller Basistherapeutika wendeten das in den MTX und GSTM Vergleichsstudien [73, 75] vorgestellte versorgungsnahe Konzept der klinischen und radiologischen Verlaufskontrolle mittels Scores, der langfristigen Planung, Einführung von Rescue-Armen und einer offenen Nachbeobachtung an. Hier konnten die deutlichen Therapieerfolge der konsequenten Behandlung der RA bestätigt werden. Das Spektrum der zugelassenen Substanzen zur Behandlung der RA konnte mit den nun etablierten Studienstrategien deutlich erweitert werden, Managementkonzepte für zielgerichtete, stadiengerechte und personalisierte Behandlungen wurden entwickelt.

Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs to Treat Rheumatoid Arthritis Drug Development Research 2011 [76]

Ziel: Für den sich nicht alltäglich mit der aktuellen Therapie in der Rheumatologie befassenden Arzt erfolgte die Darstellung der für eine Basistherapie der RA in Deutschland 2011 verfügbaren konventionellen Medikamente, ihrer Wirkung und Verträglichkeit und ein Algorithmus für ihren stufenweisen oder kombinierten Einsatz unter Berücksichtigung der 2010 publizierten Empfehlungen zur Behandlung der RA durch die EULAR [77].

Methode: Erfasst wurden alle für die Basistherapie der RA in Deutschland zugelassenen oder vorgeschlagenen konventionellen Medikamente. Es folgte die Literaturrecherche zu den Medikamenten in der Indikation RA mit einem Fokus auf randomisierte Studien, Metaanalysen und Registerdaten. Ergänzend wurde eine Literaturrecherche zu Therapiestrategien mit konventionellen Basismedikamenten bei RA durchgeführt und bezüglich einer Relevanz für den klinischen Alltag ausgewertet.

Ergebnis: MTX ist das zeitgemäße Standardmedikament, Leflunomid, Antimalariamittel (Hydroxy-/Chloroquin) und Sulfasalazin stehen als gängige Alternativen zur Verfügung. Als Ersatzmedikation für besondere Indikationen wie Infektionen gelten D-Penicillamin, Goldsalze, Minocyclin und Doxycyclin, für systemische Verläufe Azathioprin, Cyclosporin A sowie Cyclophosphamid.

Die TICORA-Studie zeigte besonders eindrucksvoll, dass das Konzept der engen Kontrolle mit häufigen (monatlichen) Besuchen beim Rheumatologen, der großzügige Einsatz von Glukokortikoid-Injektionen und die häufige Anpassung der rein konventionellen Basistherapie anhand des Disease Activity Scores (DAS) zu überlegenen Ergebnissen im Vergleich zu einem konventionelleren Ansatz führte [78]. Auch in der BeSt-Studie bestand das wichtigste Designmerkmal darin, dass das Ziel einer niedrigen Krankheitsaktivität durch Anpassung der Therapie möglichst rasch erreicht werden sollte. Dazu wurden initiale Kombinationstherapien, Therapieeskalationen und sequentielle Therapien konventioneller Basistherapeutika und der initiale Biologikaeinsatz verglichen. Während es zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Strategien gab, konnte gezeigt werden, dass 79% der Patienten aller Strategien das Ziel der Remission (DAS-Score < 2,4) nach zwei Jahren erreicht hatten [79].

Erkenntnis: Die RA kann bei einem Großteil der Patienten mit einer konventionellen Basistherapie behandelt werden. MTX wird für die Ersttherapie und auch für Kombinationstherapien bei unzureichender Wirkung empfohlen [80, 81]. Alternativ oder als Kombinationspartner stehen insbesondere Leflunomid, Sulfasalazin und Antimalariamittel zur Verfügung. Weiterhin gibt es eine Reihe an Reservepräparaten. Strategisch wird das Anstreben einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission empfohlen [76, in Anlage].

Die Anwendung und Überwachung der Basistherapie außerhalb von Studien wurden zunehmend durch nun auch wohnortnah erreichbare Rheumatologen, die quartalsweise aufgesucht werden konnten, vereinfacht.

Die Nachuntersuchung der Rater MTX-Kohorte über Jahrzehnte belegt den nachhaltigen Effekt der Intervention MTX-Therapie mit einer Senkung der Mortalität im dokumentierten Verlauf von bis zu 30 Jahren [82, 83].

5. Die neue Medikamentenklasse der Biologika – ist das Optimum erreichbar?

Konventionelle Basistherapeutika und auch die Methotrexattherapie zeigen Limitationen, die (Langzeit-)Verträglichkeit wirksamer Dosen ist begrenzt und ein relevanter Anteil an Patienten ist nicht zufriedenstellend kontrollierbar [84*].

Erste Versuche einer T-Zell gerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern blieben erfolglos. Die zunehmenden Kenntnisse der proinflammatorischen Zytokine und neue Möglichkeiten, diese gezielt mittels in gentechnisch veränderten Zellkulturen hergestellten monoklonalen Antikörpern oder Fusionsproteinen blockieren zu können, erlaubten die Einführung neuer zielgerichteter biotechnologischer Therapien der RA, sogenannter Biologika [85*].

a) Biologikatherapie – Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor Fusionsprotein

Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) ist ein wesentliches in der Pathogenese der RA beteiligtes Zytokin. Die monoklonalen Antikörper und TNFR-IgG Fusionsproteine binden lösliches TNF α mit hoher Bindungskonstante und inhibieren dadurch die Interaktion des löslichen TNF α mit membranständigen TNF Rezeptoren. Da die Halbwertszeit des gebundenen TNF über dem des Freien liegt steigen die Spiegel des messbaren TNF deutlich an. In Bioassays konnte keine eigene TNF-Aktivität der Aggregate festgestellt werden. Der Abbau erfolgt am ehesten durch Phagozytose und enzymatische Spaltung.

Die TNFR-IgG Fusionsproteine, nicht aber die monoklonalen Antikörper, binden zudem lösliches TNF β . Dieses Zytokin zeigt 30% Sequenzhomologie mit TNF α aber nur eine partial agonistische Funktion und ist z.B. beim Endotoxinschock unbedeutend. Ob die zusätzliche Bindung des TNF β einen zusätzlichen Nutzen oder Risiko bei der Behandlung der RA darstellt, ist noch nicht geklärt. TNF, das an TNFR-IgG gebunden ist, hat noch eine Bindungsstelle für einen sTNFR frei. Hohe Konzentrationen des Aggregates (nach längerer Therapie) könnten somit die Konzentration des antiinflammatorischen sTNFR verringern. Monoklonale Antikörper können an membranständiges TNF binden und somit Makrophagen opsonieren. Bei Antikörpern vom Typ IgG1 kann eine Depletion dieser Zellen durch NK-Zellen oder Komplementaktivierung induziert werden. Dieses erklärt möglicherweise die länger anhaltende klinische Wirkung der Therapie mit den monoklonalen Antikörpern vom Typ IgG1. Der Vergleich der Wirkung und Verträglichkeit von TNF Rezeptorfusionsproteinen und Antikörpern in Studien lässt aber auf eine eher geringe Bedeutung der unterschiedlichen Bindung des TNF β und der übrigen etwas unterschiedlichen Wirkmechanismen schließen [86-88].

Neben einer Bindung des TNF durch ein Biologikum kommt es unter der Therapie rasch zu einer Herabregulierung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und IL-6, der Adhäsionsmoleküle

(ICAM, VCAM-1 und E-Selektin) und Matrix-Metalloproteinasen (MMP-1, MMP-3). Einfach im klinischen Alltag messbar ist ein rascher deutlicher Abfall der akute-Phase-Proteine.

Das p55-TNF-Rezeptorfusionsprotein war ursprünglich für die Behandlung der Sepsis und der Multiplen Sklerose entwickelt worden, hatte da aber keine hinreichende Wirkung gezeigt. In einer Phase I Studie war es dann bei Patienten mit RA einmalig gegeben worden und hatte die Symptome für bis zu vier Wochen gebessert [89].

Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-2081 (Lenercept): a double blind, placebo controlled dose finding study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003 [90]

Ziel: Dosisfindung für eine längerfristige wirksame und verträgliche Therapie der RA mit Ro 45-2081.

Methode: In der doppelblind randomisierten Studie sollten Patienten mit drei intravenöse Gaben von entweder Placebo, Ro 45-2081 (Lenercept) 0,05 mg/kg, maximal 5 mg (niedrige Dosis), Ro 45-2081 0,2 mg/kg, maximal 20 mg (mittlere Dosis) oder Ro 45-2081 0,5 mg/kg, maximal 50 mg (hohe Dosis) in vierwöchentlichen Abständen behandelt werden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer schweren aktiven RA. Sämtliche vorbestehenden Basistherapien mussten zumindest vier Wochen vor der ersten Gabe beendet worden sein, stabile Dosen von NSAR und/oder Kortikosteroide unter 10mg Prednisolonäquivalent waren erlaubt. Die Wirksamkeit wurde an den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11 und 12 anhand der Veränderung der Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, der Arzt- und Patientenbeurteilung der Krankheitsaktivität, der Patientenbeurteilung der Schmerzen sowie CRP und BSG Messwerten beurteilt. Für die Pharmakokinetik wurden die Plasmaspiegel von Ro-45-2081 (Lenercept) zu den oben genannten Zeitpunkten erfasst und zusätzlich direkt vor der Gabe, direkt nach Beendigung der Gabe und 24 Stunden nach der ersten und dritten Gabe. Ergänzend wurden vor der ersten Gabe und im Verlauf anti-Ro-45-2081 Antikörper bestimmt. Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Ziel war eine zumindest 20% Besserung der WHO/ILAR Kriterien [91]. Der Cochrane Armitage Trend Test wurde zur statistischen Überprüfung der Messergebnisse eingesetzt. Die Studie wurde in drei europäischen Zentren (Ratingen, Nijmegen und Chur) gestartet, die eng in die Entwicklung der weiteren Schritte eingebunden wurden.

Ergebnis: 100 Patienten, im Mittel 58 Jahre alt, 76% weiblich, mittlere Krankheitsdauer der RA 12 Jahre, im Mittel 31 geschwollene und 35 schmerzhaft Gelenke, mittleres CRP 46mg/l, mittlere BSG 46mm/h wurden rekrutiert, 40 davon in Ratingen.

Patienten, die mit Ro 45-2081 (Lenercept) behandelt wurden, zeigten bereits einen Tag nach der ersten intravenösen Infusion eine dosisabhängige Verbesserung aller Parameter. Dieser Effekt steigerte sich bis Woche zwei und verringerte sich danach. In den letzten vier Wochen zeigte sich kein relevanter Unterschied zu den im Placeboarm behandelten Patienten mehr. Die Pharmakokinetik zeigte nach der ersten Gabe eine dosisabhängige AUC und Spitzenkonzentration, erstaunlicherweise unterschieden sich die Plasmakonzentrationskurven nach der dritten Gabe kaum noch. Waren vor der ersten Gabe noch keine Antikörper gegen Ro 45-2081 (Lenercept) nachweisbar, konnten diese bei allen Patienten bis auf drei aus dem niedrigsten Dosisarm nachgewiesen werden. Parallel stieg die Clearance um 53% (niedrigste), 132% (mittlere) und 129% (höchste Dosis), die mittlere Halbwertszeit sank von 167 auf 94 Stunden. Ein Zusammenhang des AUC Abfalls mit der Antikörperkonzentration gegen Ro 45-2081 konnte nachgewiesen werden.

Die Verträglichkeit der Therapie war im Allgemeinen gut und die Mehrheit der unerwünschten Erfahrungen waren mild oder mäßig, ein Zusammenhang mit der Testsubstanz wurde selten gesehen. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der üblichen Laborwerte beobachtet, lediglich BSG und CRP fielen initial, erreichten im Verlauf aber höhere Werte als der Ausgangswert.

Erkenntnis: Die intravenöse Gabe verschiedener Dosen von Ro 45-2081 (Lenercept) alle vier Wochen ist gut verträglich und vorübergehend wirksam. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung zeigt sich vor allem nach der ersten Gabe. Die anhand der Pharmakokinetik der Einzelgabe am Gesunden abgeschätzte Wirkdauer von vier Wochen konnte nicht erreicht werden, die geplanten 4-wöchentlichen Gaben waren zu kurz für ein Stabilisieren des Effektes und der Messzeitpunkt vier Wochen nach der Gabe nicht optimal. Die Wechselwirkungen zwischen Ro 45-2081, seinem nicht-neutralisierenden Anti-Ro 45-2081-Antikörper und dem klinischen Nutzen ist ein die Entwicklung der Substanz komplizierender Störfaktor. [90 in Anlage, 92* und 93*].

In dem Versuch, die Wirksamkeit zu steigern, wurden 60 weitere Patienten mit aktiver RA, 40 davon wiederum aus Ratingen, initial mit einer höheren Startdosis von 100mg Ro 45-2081 (Lenercept) offen therapiert und nachfolgend in einem Arm 30 Patienten mit 5x20mg alle zwei Wochen sowie 30 Patienten mit 2x 50mg alle vier Wochen über drei Monate behandelt. Hier zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Armen der Erhaltungstherapie. Zwar besserten sich Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke im Studienverlauf, das CRP stieg aber nach drei Monaten

ebenfalls über das Ausgangsniveau und nur 13% der eingeschlossenen Patienten erreichten eine 50-prozentige Besserung nach 12 Wochen [94*].

Mit Verzögerung von einigen Monaten erfolgte ein zweiter Start der Phase II in den USA. Der Vergleich der Pharmakokinetik der in Europa genutzten Charge C'93 und der in den USA verwendeten Charge C'94 des Ro 45-2081 (Lenercept) zeigte eine Verringerung der Bioverfügbarkeit bei gleicher Dosierung von 47 auf 14 µg*h/ml bei parallel deutlich geringerer Wirkung. Die durch Umstellung des Herstellungsprozesses von fetalem Kälberserum auf einen pflanzlichen Proteinträger geänderte Mikroheterogenität der Glykosylierung des Proteins wurde als hierfür verantwortlich erkannt. Die Erfahrungen belegen die Schwierigkeiten in der Standardisierung biotechnologisch hergestellter Therapeutika. Daher werden die inzwischen nach Ablauf des Patentschutzes der Originalpräparate vermarkteten Substanzen gleicher Proteinstruktur nicht Generika sondern Biosimilars genannt. Es muss für die Zulassung der Biosimilars neben der pharmakologischen auch die biologische Vergleichbarkeit dokumentiert werden.

Therapie der refraktären chronischen Polyarthritits mit Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor-Fusionsproteinen (TNFR-55-IgG1) - Langzeitbeobachtung an 80 eigenen Patienten. Z Rheumatol 1998 [95]

Ziel: Erkennung möglicher Langzeiteffekte der TNF-Inhibition mit Ro 45-2081 (Lenercept) bei Patienten mit RA in Bezug auf Wirkung und Sicherheit.

Methode: Weiterbehandlung der im Studienzentrum in randomisierte Studien [90, 94] eingeschlossenen Patienten mit der offen applizierten Studiensubstanz Ro 45-2081 (Lenercept). Dokumentation der Wirkung und Verträglichkeit erfolgten in monatlichen Abständen. Patienten der ersten Studie [90] erhielten zunächst gewichtsadaptiert die vorher zugeteilten Dosen von 0,05mg/kg bis 0,3mg/kg, nach Abschluss der zweiten Studie [94] erhielten alle Patienten 20mg der Testsubstanz als absolute monatliche Dosis mit der Option der Steigerung auf 50mg/Monat mit der Möglichkeit, diese auf zwei Einzelgaben aufzuteilen.

Ergebnis: Alle 80 Rater Patienten, die zuvor in die Studien mit Ro 45-2081 (Lenercept) oder Placebo eingeschlossen waren, konnten motiviert werden, die Substanz in einer offenen Langzeitbehandlung fortzusetzen. Ein relevanter Anteil der 80 zuvor als Therapie refraktär geführten Patienten in einer offenen Langzeitstudie wurde über längere Zeit mit der Substanz behandelt und über 24 bis 39 Monate beobachtet. So wurde die Sicherheit aber auch Wirkung der langfristigen TNF inhibierenden Therapie dokumentiert. Jeweils weniger als 20% der Patienten beendeten die Therapie wegen Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen, 64% aus administrativen Gründen (Einstellung

des Projektes), ein Patient beendete die Therapie bei Remission. Erwartete Risiken wie eine vermehrte Infektanfälligkeit oder Wundheilungsstörungen zeigten sich nicht. Bösartige Neubildungen traten unter der Therapie und in der Nachbeobachtungszeit nicht auf. Eine häufige Begleiterscheinung waren myalgiforme Beschwerden, die bei nachlassender Wirkung auftraten und sich durch erneute Applikation der Prüfsubstanz, Steroidsubstitution oder Einleitung einer MTX Therapie besserten. Bei drei Patienten zeigte sich erstmals eine klinisch relevante Vaskulitis nach der Beendigung der Therapie mit Ro 45-2081 mit einer Latenz von 3–6 Monaten. Eine Patientin mit einer ANA und dsDNS positiven erosiven chronischen Polyarthritits entwickelte eine bioptisch gesicherte Lupusnephritis 18 Monate nach der letzten Injektion des Ro 45-2081. Diese wird durch eine Puls-Cyclophosphamidtherapie kontrolliert. Unter der Therapie mit Ro 45-2081 (Lenercept) war ein Patient an einem kardiovaskulären Ereignis verstorben. Weitere fünf Patienten verstarben nach Beendigung der Therapie, einer an einer Sepsis, die anderen an kardiovaskulären Erkrankungen.

36 Monate nach Initiierung der Therapie war die Zahl geschwollener Gelenke auf ein Drittel gesunken, der Steroidverbrauch auf die Hälfte gesenkt worden. Lediglich BSG und CRP hatten sich nicht verändert. 18 von 26 Patienten (69%) sprachen auf eine wieder eingeleitete MTX Therapie deutlich besser an.

Erkenntnis: Trotz fehlendem Nachweis einer messbaren Wirkung in der kontrollierten Studienphase zum Zielzeitpunkt 12 Wochen und Nachweis von Antikörpern gegen die Testsubstanz konnten viele Patienten mit fortgeschrittener RA zufriedenstellend und sicher über längere Zeit mit einem TNF-Rezeptor Fusionsprotein behandelt werden. Ein mögliches Risiko stellen unerwartete Autoimmunphänomene dar, die teils Monate nach Beendigung der Therapie auftraten [95, in Anlage].

Bei einer Nachuntersuchung der Kohorte, zehn Jahre nach Start der Therapie, war jeder vierte Patient verstorben, die meisten aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder Infekte. Bei den Überlebenden mit Therapie-refraktärer RA waren das CRP um 67%, der DAS 28 um 39,9% und sogar der HAQ um 15,6% besser als zum Studieneinschluss zehn Jahre zuvor [96].

Im Rahmen der Studien wurden die vorherigen Basistherapien, insbesondere wegen vermeintlicher Wirkungslosigkeit beendet und bei Beendigung der Studienteilnahme nachfolgend, teils aus Mangel an Alternativen, wieder neu begonnen. Dabei zeigte sich eine deutliche Steigerung der Wirkung der MTX Therapie nach zwischenzeitiger TNF-Inhibition, die neben der Hemmung der Induktion neutralisierender Antikörper einen synergistischen Effekt nahelegt und zu einer (Rück-)Umstellung zahlreicher Studienpatienten auf die dann wieder besser wirksame MTX–Therapie führte. Die

Beobachtungen durften nach einem Vortrag auf dem amerikanischen Rheumatologenkongress 1995 aus patentrechtlichen Gründen leider nicht als Vollpublikation veröffentlicht werden [97*]. Das Kennedy-Institute of Rheumatology ist seit 1.8.1996 Patentinhaber für „Anti-TNF Antikörper / TNF Rezeptor und Methotrexat zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen“ [98]. Die nachfolgenden Studien mit TNF-Inhibitoren wurden überwiegend als Kombinationstherapien mit MTX geplant und einige Substanzen sind zur Therapie der RA nur als Kombination mit MTX zugelassen.

Das Patent für Ro 45-2081 (Lenercept) wurde vom Mitbewerber und Hersteller des Konkurrenzpräparates Etanercept (p75 Rezeptorfusionsprotein) aufgekauft und gelangte dadurch nicht zur Zulassung. Etanercept wurde am 2.2.2000 von der EMA zur Therapie der RA zugelassen und gehört zu den umsatzstärksten Medikamenten weltweit, die optimalen Dosisintervalle liegen bei 1-2 Gaben in der Woche, die Monatsdosis des Etanercept beträgt mit 200mg das Vierfache der bei Ro 45-2081 (Lenercept) getesteten Dosis [99].

b) Biologikatherapie – Monoklonale Antikörper gegen Tumornekrosefaktor alpha

Die frühen Erfahrungen mit der Langzeitanwendung des TNF Inhibitors Lenercept prägten die weitere Studienplanung in der Entwicklung neuer Biologika. Da die mögliche Langzeitanwendung des ersten monoklonalen Antikörpers gegen TNF α , Infliximab, auch durch Entwicklung von teils neutralisierenden Antikörpern gegen den chimären Mäuse-Antikörper begrenzt wurde [100], wurde Adalimumab (D2E7) als erstes rekombinantes, voll humanisiertes vollwertiges IgG1-Immunglobulin mit sehr hoher Affinität zum Tumornekrosefaktor und der Erwartung einer geringeren Immunogenität entwickelt. Ein Plasmid, das die Gene für die schwere und die leichte Kette von D2E7 enthielt, wurde in kultivierte Eierstockzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) übertragen, stabile Klone ausgewählt und verstärkt. Für die Großfertigung wurde eine definierte und gut charakterisierte Zelllinie nach GMP-Anforderungen ausgewählt, die frei von endogenen und zufälligen viralen Verunreinigungen war. Eine sehr effiziente Neutralisation von TNF konnte in In-vitro-Tests und in in-vivo-Modellen nachgewiesen werden. Die In-vivo-Wirksamkeit im human-TNF transgenen Arthritis-Modell war mit einer effektiven Dosis im Bereich von 0,25 bis 0,48 $\mu\text{g/g}$ ausgezeichnet [101, 102].

A single dose, placebo controlled study on the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002 [103]

Ziel: Erste Applikation von Adalimumab (D2E7) am Menschen nach formalem Abschluss der präklinischen Entwicklung. Dokumentation von Sicherheit und pharmakokinetischem Profil beim Menschen mit RA. Generierung erster klinischer Daten zur Wirksamkeit.

Methode: Die Placebo-kontrollierte randomisierte Phase I Studie (DE001) wurde mit in fünf Stufen steigenden Dosierungen von Adalimumab (D2E7) als i.v. Bolus 0,5, 1, 3, 5 bis 10mg/kg Körpergewicht bei Patienten mit aktiver fortgeschrittener RA nach Beendigung der Basistherapeutika durchgeführt. Für die Pharmakokinetik wurden Plasmaspiegel vor, unmittelbar nach, ¼, 1, 4, 8, 12 und 24 Stunden nach der Gabe sowie wöchentlich bis Woche 6 gemessen. Die Wirksamkeit war vier Wochen nach der Gabe bezüglich geschwollener, schmerzhafter Gelenke, Funktionskapazität, Patientenurteil, BSG, CRP und der DAS 28 erfasst worden, Sicherheitskontrollen wurden drei Monate fortgesetzt. Als klinisches Ansprechen war eine Besserung des DAS 28 um 1,2 festgelegt worden. Die statistische Untersuchung wurde auf die Deskription beschränkt.

Ergebnis: Studienstart war 1997. 120 Patienten mit einer im Mittel 11,5 Jahre bestehenden RA, mittleres Alter 55 Jahre, 2/3 weiblich, im Mittel 24 schmerzende und 19 geschwollene Gelenke, BSG 44m/h, CRP 54mg/l DAS 28 5,32 wurden aufgenommen, davon 40 in Ratingen. Es erfolgte die Steigerung zur nächsten Dosis in jeweils in einer neuen Kohorte von 24 Patienten, von denen jeweils sechs Patienten Placebo erhielten. 23 % (Placebo) und 41% (0,5), 72% (1), 67% (3), 56% (5) sowie 78 % (10mg/kg) der Patienten in den Verumgruppen erreichten innerhalb von vier Wochen eine signifikante Besserung mit einem Maximum nach 1-2 Wochen; nach vier Wochen war bereits bei der Hälfte der Patienten wieder eine Verschlechterung aufgetreten. Eine Analyse der Pharmakokinetik der Adalimumab-Dosis ergab eine Halbwertszeit von etwa 12 Tagen, unabhängig von der Dosis. Die AUC der Plasmakurve zeigte eine lineare Abhängigkeit von der Dosis. Die Behandlung wurde im Allgemeinen sehr gut vertragen, kein Patient brach die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Erkenntnis: Adalimumab (D2E7) zeigt bei einmaliger Gabe eine dosisabhängige Pharmakokinetik mit einer Halbwertszeit von knapp unter zwei Wochen. Die Mehrheit der Patienten unter Verum aber weniger als jeder vierte unter Placebo erreichten eine signifikante Besserung. Sicherheitsbedenken zeigen sich bei einmaliger Gabe nicht [103, in Anlage].

Den Patienten wurde angeboten, an einer Fortsetzungsstudie (DE003) teilzunehmen, um früh Langzeitwirkung, -Sicherheit und -Verträglichkeit mittels der etablierten Scoringmethoden dokumentieren zu können und die Substanz klinisch zu etablieren. Mit Ausnahme der ersten Dosis, die doppelblind/Placebo-kontrolliert wurde, setzten alle Patienten die Adalimumab-Behandlung „open label“ fort. Die Möglichkeit einer Dosisescalation wurde den Patienten angeboten, die mit 0,5 und 1 mg Adalimumab (D2E7) /kg Körpergewicht behandelt wurden. Adalimumab wurde so lange alle zwei Wochen verabreicht, bis der Patient einen absoluten DAS28 unter 2,4 und damit eine Remission erreichte. Danach wurde die Therapie pausiert bis der DAS28 wieder über 2,4 stieg. Alle in die erste Studie aufgenommenen Patienten setzten die Therapie fort. In der ersten Auswertung waren innerhalb des ersten Jahres bereits mehr als 1.400 Dosen Adalimumab (D2E7) für bis zu 12 Monate verabreicht worden. Das mittlere Dosierintervall betrug 2,5 Wochen. Adalimumab (D2E7) wurde im Allgemeinen gut vertragen. Nur 12 Patienten (10%) beendeten innerhalb des ersten Jahres die Therapie, sechs wegen mangelnder Wirksamkeit, fünf wegen Nebenwirkungen (jeweils eine Pneumonie, Myalgie und Pankreatitis, zwei Allergien) und einer wegen eines Patientenwunsches. Mehr als 80 % der Patienten erreichten eine anhaltende Besserung (Rückgang des DAS-Wertes um mindestens 1,2 im Vergleich zum Ausgangswert), die Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke sank um 60%, anhaltende Remissionen zeigten sich aber nicht [104*]. Radiologisch zeigte sich eine im Langzeitverlauf deutlich reduzierte Rate neuer Erosionen [105*].

Um nach erfolgreicher und gut verträglicher i.v. Therapie eine im klinischen Alltag aufgrund der häufigen Dosierungsnotwendigkeit besser umsetzbare subkutane Applikation zu etablieren erhielten 24 Patienten mit etablierter florider RA (mittlere Krankheitsdauer 10,1 Jahre, mittlerer DAS28 5,3, 19,9 geschwollene Gelenke im Mittel) wöchentlich doppelblind 0,5 mg/kg D2E7 oder Placebo als s.c. Injektionen für drei Monate. Danach setzten alle Patienten die Therapie mit „open label“ D2E7 fort. Bei unzureichendem Ansprechen konnte die Dosis auf 1 mg/kg gesteigert werden.

Auch nach mehr als 300 Injektionen des Adalimumab (D2E7) für bis zu sechs Monate zeigte sich eine sehr gute lokale Verträglichkeit. Die erreichten Plasmakonzentrationen von Adalimumab (D2E7) und die klinische Wirksamkeit waren nach mehreren s.c.-Injektionen mit denen nach i.v. Injektionen von Adalimumab (D2E7) vergleichbar [106*]. Die subkutane Applikation wurde für die weitere Entwicklung gewählt.

Die Studien wurden als Abstracts publiziert. Mit Verkauf der Rechte des Präparates von Firma Knoll an Firma Abbot, später Abbvie, wurde hier eine Vollpublikation untersagt, da man befürchtete die inzwischen beobachtete Häufung von neu aufgetretenen Fällen einer Tuberkulose unter der Therapie könnten die weitere Entwicklung verhindern.

Durch die mit der versorgungsnahen Projektierung verkürzte Entwicklungszeit des Adalimumab wurde innerhalb weniger Jahre eine gut wirksame, sichere und patientenfreundlich umsetzbare Therapie der RA etabliert und am 08.09.2003 von der EMA zugelassen. Adalimumab gilt auch 2020 als „Goldstandard“ der Biologikatherapie, nicht nur bei der RA. Inzwischen wurden nach Ablauf des Patentschutzes von Adalimumab zahlreiche Biosimilars zugelassen, die gute Verträglichkeit und Wirkung in den damit verbundenen zahlreichen prospektiven Studien bestätigt. Das gehäufte Auftreten einer Tuberkulose durch Reaktivierung wurde als Klasseneffekt der TNF-Inhibition erkannt [107]. Ein Screening auf Tuberkulose vor Therapieeinleitung und eine Prophylaxe mit Isoniazid vor und in den ersten Monaten nach Initiierung der Therapie haben die Fallzahl deutlich reduzieren können. Inzwischen wurde das Sicherheitsprofil von 29.967 Patienten, die in Studien mit Adalimumab behandelt wurden und 56.916 Patientenjahre repräsentieren, veröffentlicht. Die Inzidenz der Tuberkulose lag hier nur noch bei 0,2/100 Patientenjahre [108]

c) Biologikatherapie – Interleukin-1 Rezeptorantagonist

Da nur etwa zwei von drei der behandelten Patienten von einer TNF-inhibierenden Therapie profitieren, war es naheliegend, Therapien zur Inhibition weiterer proinflammatorischer Zytokine zu testen. Interleukin-1 bot sich früh als zentrales Target an, da es in vitro und im Tierexperiment eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der Arthritis darstellt und der physiologische Rezeptorantagonist Anakinra (IL-1ra) als Therapie geprüft werden konnte [109]. Der IL-1ra ist ein 24kDa Glykoprotein der IL-1 „Familie“ mit 26% Homologie zum IL-1 β und 19% zu IL-1 α . Die natürliche Form wird überwiegend von Monozyten synthetisiert. Therapeutisch genutzt wird ein 17,3 kDa nicht glykosilierter rekombinanter humaner IL-1ra mit zusätzlicher Methioningruppe am aminoterminalen Ende. Das synthetische kodierende Gen wurde als Plasmid in Escherichia coli Bakterien implantiert, die den Antagonisten synthetisieren.

Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. Z Rheumatol 1998 [110]

Ziel: Dosisfindung einer Therapie mit Anakinra (IL-1ra) zur langfristigen Behandlung von Patienten mit RA.

Methode: Die doppelblinde multizentrische randomisierte Phase II Studie wurde bei Patienten mit aktiver RA, sechs Wochen nach Beendigung ihrer vorherigen Basistherapeutika mit täglich Placebo, 30, 75 oder 150mg Anakinra (IL-1ra) als s.c. Selbstinjektion über sechs Monate durchgeführt. Primärer Wirksamkeitsparameter waren eine 20% Besserung des ACR Score nach 24 Wochen [111]. Als sekundäre Wirksamkeitsparameter wurde die Zahl der geschwollenen und der schmerzhaften

Gelenke, die Krankheitsaktivität, beurteilt durch Patient und Arzt, der Schmerz, beurteilt auf einer visuellen Analog-Skala, Morgensteifigkeit, Funktionskapazität und BSG zu den Zeitpunkten 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen nach Therapiestart und ein radiologischer Score der Hände und Füße vor Therapie, nach 6 und 12 Monaten herangezogen.

Nachfolgend erhielten alle Patienten die Möglichkeit weitere sechs Monate geblindet die randomisierte Dosis fortzusetzen. Den zuvor mit Placebo behandelten Patienten wurde randomisiert und geblindet die drei Testdosen 30, 75 und 150mg Anakinra angeboten. Nach einem Jahr bestand die Möglichkeit zur offenen Weiterbehandlung mit der Testsubstanz.

Ergebnis: 472 Patienten mit einer im Mittel vier Jahre bekannten RA, einem mittleren Alter von 53 Jahren, $\frac{3}{4}$ weiblich, im Mittel 26 geschwollene und 33 schmerzhaft Gelenke, BSG 48mm/h, CRP 41mg/l wurden randomisiert, 20 davon in Ratingen. Die klinische Wirkung der Therapie war unter Anakinra (IL-1ra) bereits nach einer Woche messbar und erreichte ihr Maximum nach sechs Wochen. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Verumgruppen, die in allen gemessenen Parametern statistisch signifikant der Placebogruppe überlegen waren. Am deutlichsten war die Reduktion des CRP um im Mittel über 30% (unter Placebo unverändert). Die Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke konnte unter Placebo um ca. 20%, in den Verumgruppen um 25% reduziert werden. Doch auch nach sechs Monaten zeigten die Patienten im Mittel noch 18 geschwollene Gelenke. 43% der Patienten erfüllten unter Anakinra (IL-1ra) und 27% unter Placebo die Wirksamkeitskriterien (20% Besserung der ACR Kriterien).

In der zweiten Phase konnte der in den ersten sechs Monaten unter Verum erreichte Effekt der Therapie gefestigt werden. Die Patienten, welche vorher mit Placebo therapiert wurden, erzielten im zweiten Halbjahr eine rasche und deutliche Verbesserung unter Anakinra (IL-1ra). Unter Verum, unabhängig von der Dosierung, war bereits nach sechs Monaten die im Larsen Score gemessene Progression um 41% und die Zahl neuer Erosionen um 46% geringer als unter Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die gemessene Progression verminderte sich noch unter der fortgesetzten Therapie.

Die eigenen 20 eingeschlossenen Patienten berichteten nach Beginn der Therapie mit Anakinra (IL-1ra) über den sofortigen Wegfall des allgemeinen Krankheitsgefühls und zunehmendes subjektives Wohlbefinden. Ähnlich wie nach TNF inhibierender Therapie bemerkten die Patienten recht rasch, innerhalb der ersten 14 Tage der Therapie, eine

deutliche subjektive Linderung der Schwäche und Steifigkeit und des Ausmaßes der Schwellung der Gelenke. Eine komplette Rückbildung der Synovitis dauert unter dem IL-1ra lange und wird nur selten erreicht. Häufiger persistieren noch gering geschwollene Gelenke. Nach einer Therapiepause von nur wenigen Tagen kommt es dann immer wieder zu einem deutlichen Aufflammen der Entzündungsaktivität. Deutliche Schübe treten auch bei und nach Infektionen auf. Eine wesentliche Schmerzlinderung konnte durch die Therapie nicht erreicht werden. Die Schmerzqualität änderte sich vom dumpfen Dauerschmerz mit tageszeitlicher Rhythmik zum hellen einschießenden akuten Anlauf- und Überlastungsschmerz. Es konnte ein Stillstand der radiologischen Progression auch ohne klinische Besserung beobachtet werden. (Defekt-) Heilungen und deutliche Sklerosierungen vorbestehender Usuren waren typisch [112*].

Die häufigste Nebenwirkung war eine vorübergehende Hautrötung an der Injektionsstelle, vor allem nach 14 bis 28 Tagen. Die Häufigkeit dieser Reaktion war dosisabhängig. Demgegenüber wurden mit Ausnahme von Kopfschmerzen andere Nebenwirkungen nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. Therapieabbrüche aus irgendeinem Grunde erfolgten in der Placebogruppe in 32%, in der Höchstdosisgruppe in 28% der Behandelten.

Erkenntnis: Anakinra (IL-1ra) zeigt einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in der Behandlung der aktiven RA bei guter Verträglichkeit, auch in der Langzeitanwendung. Das Ausmaß der im Mittel erreichten klinischen Besserungen enttäuscht etwas, sie ist klinisch nicht so wirksam wie die TNF-inhibition. Der Vorteil der Therapie zeigt sich deutlicher in der Hemmung der radiologischen Progression, auch ohne klinisches Ansprechen. [110, in Anlage, 113, 114]

Anakinra (IL-1ra) ist für die Behandlung der RA in Kombination mit MTX von der EMA am 8.3.2002 zugelassen worden. Hauptindikation für IL-1-Inhibitoren sind inzwischen periodische Fiebersyndrome wie das Familiäre Mittelmeerfieber [115*] und die Arthritis urica.

d) Biologikatherapie – Nutzenbewertung und Erfahrungen aus dem klinischen Einsatz

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis IQWiG-Berichte 2013 [116]

Ziel: Bewertung von Biologika in der Therapie der RA hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den zugelassenen Indikationen und Dosierungen.

Methode: Die Bewertung der Biologika erfolgte durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien in den zugelassenen Dosen, die durch eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und BIOSIS Previews sowie Studienregistern und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen gefunden wurden. Ausgewertet wurden patientenrelevante Endpunkte wie die Wahrscheinlichkeit einer Remission, Besserung schmerzhafter und geschwollener Gelenke, globales Schmerzempfinden und Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die Morgensteifigkeit und Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem wurden die Risiken bezüglich Überleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Infektionen ausgewertet. Die Daten wurden auf Verzerrungspotential aufgrund des Studiendesigns untersucht. Das Ergebnissniveau wurde in den Abstufungen „Beleg“, „Hinweis“ und „kein Hinweis“ festgelegt.

Die Ergebnisse der Suche wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Anschließend erfolgte die Vorstellung eines Vorberichtes, der einem externen Review und einer öffentlichen Anhörung unterstellt wurde. Anschließend erfolgte der die Einwände berücksichtigende Abschlussbericht.

Ergebnis: Die Auswertungen erfolgten für die zu dem Zeitpunkt zur Behandlung der RA zugelassenen Biologika Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab und Tocilizumab. Da die komplette 2013 fertiggestellte Arbeit 1361 Seiten umfasst, beschränkt sich die Darstellung auf die beiden oben bereits vorgestellten Substanzen Adalimumab und Anakinra.

Insgesamt wurden für Adalimumab sechs Studien mit 1508 Patienten und für Anakinra zwei Studien mit 1653 Patienten mit Placebo als Vergleichssubstanz identifiziert. Für Adalimumab ergab die Auswertung (im Vergleich zu Placebo) einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Remission, der Besserung schmerzhafter und geschwollener Gelenke, globales Schmerzempfinden und Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die Morgensteifigkeit und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich der körperlichen Gesundheit. Ein Risiko konnte für schwerwiegende Infektionen gesichert werden, während die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nicht erhöht war.

Für Anakinra gibt es im Vergleich zu Placebo einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhaftes und

geschwollene Gelenke sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Infektionen oder eine erhöhte Gesamtrate der Infektionen war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Beide Substanzen hemmten die radiologische Progression. Bei fortgesetzter MTX-Therapie zeigten 62,9% der Patienten unter ad-on Adalimumab aber nur 46,2% der Patienten unter Placebo + MTX keine neuen Erosionen, unter Anakinra waren es 59,0%, unter MTX + Placebo 52,7%.

Die weiteren überprüften Substanzen zeigten vergleichbare Ergebnisse, die Therapie mit allen zu dem Zeitpunkt zugelassenen Biologika zeigte Hinweise oder Belege für einen Patienten-relevanten Nutzen.

Erkenntnis: Auch die umfassende auf patientenrelevante Outcomes fokussierte Metaanalyse aller geprüften Studien für Biologika in der Behandlung der RA kann einen Nutzen für den Patienten und ein vertretbares Risiko innerhalb der kontrollierten Studien gegenüber der Kontrollsubstanz, in der Regel Placebo, belegen. Damit konnte die Kostenerstattung in der Indikation Zweitlinientherapie der RA vom IQWiG befürwortet werden [97, Ausschnitt in Anlage].

Erste Erfahrungen mit unerwarteten immunologischen Ereignissen unter aber auch nach Beendigung der Therapie mit Biologika [95*] und die Erkenntnis, dass in randomisierten Studien rekrutierte Patienten und die kurze Studiendauer nicht dem Versorgungsalltag des Patienten mit RA entsprechen, motivierten früh zur Erfassung aller jemals in der Regelversorgung mit Biologika behandelten RA-Patienten in Biologika-Registern.

Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern „Mortalität / Safety – Benefit – Relation“ Z Rheumatol 2010 [117]

Ziel: Auswertung der zehn Jahre nach der ersten Zulassung in Registern vorliegenden Daten zur Mortalität der RA unter Therapie mit Biologika.

Methode: Mögliche Abstracts wurden mittels der Termini „arthritis, rheumatoid, mortality, register, biology, biological, biological products, biologics“ in MEDLINE und EMBASE im Zeitraum 1992 bis 2010 identifiziert. Registerdaten, Studien und Übersichtsartikel in deutscher und englischer Sprache wurden selektiert und als Volltext ausgewertet unter Berücksichtigung der Schwerpunkte: Mortalität bei RA, krankheitsbezogene Prädiktoren für Mortalität, Beeinflussung der Mortalität durch Basistherapien, Beeinflussung der Mortalität durch Therapiestrategien, Register Ein- und -ausschlüsse, Vergleichskohorten der Register und Algorithmen der Auswertung. Daten aus Registern zur juvenilen Arthritis wurden nicht ausgewertet.

Die Zielgröße (Endpunkt), das Ereignis Tod, kann als Fallzahl, Anteil an der Gesamtheit, als Mortalitätsrate bezogen auf 1000 Patientenjahre, als standardisierte Mortalitätsrate/SMR und als Ereignisrate (Hazard-Rate), dargestellt werden. Die Hazard-Rate setzt unterschiedliche Modelle von Verteilungskurven für Ereignisse voraus, sie kann mit einem Konfidenzintervall angegeben werden. Um den Einfluss einer Intervention (hier die TNF-Inhibitoren) auf den Endpunkt darzustellen, müssen Exponierte mit Nicht-Exponierten verglichen werden. Hierfür werden typischerweise Quotienten („Ratios“) beider Raten gebildet: Die „Risiko Ratio“ (RR) ist der Quotient aus Todesfällen (bzw. MR oder SMR) Exponierter und Nicht-Exponierter. Zur Berechnung der „Odds Ratio“ (OR) wird das Produkt der Zahl verstorbener Exponierter und nichtverstorbener Kontrollen durch das Produkt verstorbener Kontrollen und nichtverstorbener Exponierter geteilt. Die „Hazard Ratio“ (HR) wird entsprechend aus den Hazard-Raten gebildet. Bei großer Population, langer Beobachtungsdauer, seltenem Ereignis und linearer Auftretenswahrscheinlichkeit sind die Raten vergleichbar.

Ergebnis: Mittels Suchanfrage wurden 2074 Abstracts, davon 562 Reviews, identifiziert. 122 wurden als Volltext vertieft bearbeitet. Sechs Publikationen aus vier Registern lieferten Daten zur Mortalität. Das italienische Register beschrieb nur Todesfälle unter Therapie und führt keine Kontrollgruppe, in Großbritannien gibt es eine parallel rekrutierte Kontrollgruppe, die nicht mit Biologika behandelt wurden [118, 119]. In Schweden und Spanien wurde eine historische Kohorte zum Vergleich gewählt [120, 121].

Die britische und schwedische Untersuchung können sich auf eine automatische Meldung aus Sterberegistern stützen. Die Vielzahl möglicher Störgrößen verhindert zwar Vergleiche der Register, aber auch pauschale und sichere Vorhersagen für individuelle Patienten.

Insgesamt konnten 856 (51 und 20) Todesfälle bei 50.803 (3.177 und 2.868) dokumentierten Patientenjahren unter TNF Inhibition und 204 (177 und 75) Todesfälle in 9445 (3.900 und 2.433) Patientenjahren in der Kontrollgruppe in Großbritannien (Südschweden und Spanien) gezählt werden. Die Quoten lagen damit bei 6,97 versus 30,8 Todesfälle/1000 Patientenjahre in Spanien, 16,5 versus 35,1/1000 in Südschweden und 16,8 versus 21,6/1000 in Großbritannien und sind damit in allen Registern bei den Patienten unter TNF-Inhibitoren günstiger.

Wesentlich erhöht sind die Sterberaten bei Infektionen mit einer SMR von 11,3 für mit TNF Inhibitoren exponierte und 18,7 für Kontrollen, deutlich verringert sind sie für Krebserkrankungen mit einer SMR von 0,29 für exponierte und 0,99 für Kontrollen.

Werden die Untersuchungen bezüglich möglicher Störgrößen wie Komorbiditäten gewichtet, nimmt der bei den Rohdaten deutliche Unterschied zwischen den Biologika-exponierten Patienten und Kontrollen ab.

Erkenntnis: Die Auswertung von Registerdaten zur Mortalität ist durch die Vielzahl möglicher Störgrößen wie dem Selektionsbias von Kontrollgruppen erschwert. Pauschale und sichere Vorhersagen für individuelle Patienten sind nicht möglich. Bei Patienten mit florider RA (DAS 28>5,1, keine Kontraindikationen) erhöht die Intensivierung der konventionellen Therapie um einen TNF-Inhibitor die Überlebenschancen. Die allgemeine Sterblichkeit bei RA scheint rückläufig. Die größte Risikoerhöhung besteht für Infektionen [117, in Anlage].

Die aus den europäischen Registern gewonnenen Einschätzungen zur Mortalität unter Biologika und die besondere Bedeutung der Infektionen konnten 2015 für das deutsche Register bestätigt werden [52].

Weitere Daten zur Sicherheit und Langzeitwirkung der Therapie mit Biologika bei RA konnten und können aus den Registerdaten generiert werden [122]. Die hohe Adhärenz an die Biologika [123] und ihre Wirkung ermöglicht langfristige Kontrollen der Grunderkrankung, die die gesteckten Erwartungen selbst bei langjährigen schweren Verläufen einer RA übertrafen und ermöglichen, das vor 25 Jahren übliche Therapieziel der 20 prozentigen Besserung der Symptomatik auf Remission bei einem relevanten Anteil der Patienten anzuheben und die radiologische Progression für fast alle Patienten zu unterbinden [124]. Selbst die für eine längere Zeit therapiefreie Remission ist inzwischen möglich [125]. Hierzu ist es notwendig, gemeinsam mit dem Patienten diese Therapieziele zu formulieren, zu überwachen und bei Nichterreichen die Therapie zu eskalieren – „Treat to Target“ [126*].

Die Biologika gehören heute zum Goldstandard der Langzeittherapie schwerer Verläufe der RA, sie werden inzwischen auch bei vielen anderen entzündlichen Systemerkrankungen erfolgreich eingesetzt. Die hohe Sicherheit der Substanz und das geringe Risiko von versehentlichen Überdosierungen ermöglichen eine Selbstapplikation der Biologika durch den Patienten in den meisten Fällen. Die Notwendigkeit für Sicherheitskontrollen unter der Therapie konnte im Vergleich zu den konventionellen DMARDs deutlich reduziert werden.

Die neuen Zulassungsstudien bei RA werden inzwischen in deutlich größeren multizentrischen Kohorten und etablierten „Core-Sets“ durchgeführt. Da diese bei der RA gut und standardisiert umsetzbar sind, ist es inzwischen möglich, die Wirksamkeit zahlreicher immunmodulierender

Substanzen in der Behandlung der RA dokumentieren zu können und diese zur Zulassung zu bringen, so auch den monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6 Rezeptor Tocilizumab [127*].

Als neue Substanzklasse etablierten sich in den letzten drei Jahren die Januskinase Inhibitoren zur Therapie der RA. Die Zulassungsstudien hatten eine gleichwertige oder dem Adalimumab sogar überlegene Wirkung insbesondere auch auf patientenzentrierte Outcomes dokumentiert [128, 129], die Therapieempfehlungen wurden entsprechend ergänzt [130, 131].

Doch trotz dieser nach Studienlage fast perfekt erscheinenden therapeutischen Möglichkeiten gibt es immer wieder Patienten, die in der Versorgungsrealität unzureichend, insbesondere aber zu spät behandelt werden.

6. Optimierung des Managements durch Früherkennung der Rheumatoiden Arthritis

In der Region Düsseldorf ist, wie in fast ganz Deutschland, von einer rheumatologischen Unterversorgung auszugehen. Neben einer rechnerischen Diskrepanz zwischen den gelisteten Praxen und dem zur Versorgung berechneten Bedarf von optimal zwei Rheumatologen/100.000 Einwohner [132] wird dieses durch lange Wartezeiten auf einen ersten Vorstellungstermin beim Rheumatologen deutlich. Selbst 2020 wird in Deutschland bei mindestens jedem 6. Patienten mit RA die Diagnose frühestens ein Jahr nach Auftreten erster Symptome diagnostiziert, zu einem Zeitpunkt, in dem bereits erste Schäden eingetreten sind. Dabei ist gesichert, dass eine frühe Therapieeinleitung die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert und die Wahrscheinlichkeit der Remission ohne strukturellen Schaden sehr hoch ist und selbst die Chance auf eine spätere Therapiefreiheit erhöht, das sogenannte „window of opportunity“ [132-138].

Bei Verdacht auf eine RA sollte daher möglichst rasch eine fachärztliche Bestätigung der Diagnose und Therapieeinleitung erfolgen, um den Patienten in seinem therapeutischen Fenster zu erwischen [139]. Die aktuelle unter Federführung der DGRh erstellte S3 Leitlinie [140] sieht genauso wie die RheumaMap der EULAR [41] eine zeitnahe Vorstellung beim Rheumatologen bei einer Gelenkschwellung mit ungesicherter Diagnose, dem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und Gelenkschmerzen auch ohne Gelenkschwellung und der gesicherten Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung, wie der RA, zur Beurteilung der Krankheitsprognose und Therapieadjustierung für geboten [41, 140]. Diese Erstvorstellung wird leider zu oft auch durch eine Unterversorgung mit Rheumatologen und daraus resultierenden langen Wartezeiten von mehreren Monaten hinausgezögert, die Chance der frühen Intervention vertan.

a) Aufbau einer „run-in“ Früharthritissprechstunde

Um Patienten trotz der gegebenen Unterversorgung einen zeitnahen Erstkontakt bei Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlich rheumatischen Erkrankung zu ermöglichen, haben einige rheumatologische Zentren durch gezielte Reorganisation bestehender Kapazitäten die Zugangswege verbessert und Früh- und Screeningsprechstunden an ihren Standorten etabliert.

Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland. Z Rheumatol 2019 [141]

Ziel: Sichtung und Beschreibung der Versorgungsangebote für Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche RDM.

Methode: Über die kooperierenden regionalen Rheumazentren wurden wohnortnahe Früh- und Screeningsprechstunden oder Selektionsverfahren erfragt und Anbieter dieser gebeten, die Ziele, den Ablauf, die Kapazitäten und notwendigen Ressourcen, Evaluationsergebnisse sowie die Vor- und Nachteile standardisiert zu erfassen. Die erste Auswertung erfolgte deskriptiv.

Ergebnis: Ein spezielles Frühsprechstunden- und Screeningkonzept wurde lokal von sieben Versorgungszentren in Altötting-Burghausen, Bad Pyrmont, Berlin-Buch, Düsseldorf, Heidelberg, Herne und Mannheim sowie im Rahmen der drei überregionalen/multizentrischen Initiativen Rheuma Rapid, RhePort und Rheuma-VOR entwickelt und angeboten.

Eine „run-in“ Sprechstunde ohne Vorselektion und damit auch mit einer Wartezeit von maximal einer Woche wird in Berlin-Buch und Düsseldorf betrieben, alle anderen Konzepte arbeiten terminbasiert und berichten Wartezeiten von 7-40 Tagen. Im Rahmen der Vorselektion wird mittels Triage die Wahrscheinlichkeit der entzündlich rheumatischen Erkrankung anhand von Fragebogen und, falls vorliegend, Laborbefunden abgeschätzt und abhängig davon kein Termin, ein kurzfristiger oder ein elektiver späterer Termin vergeben. In Herne erfolgt das Screening mit dem Ziel der Überprüfung der Rechtfertigung einer dann stationären Erstabklärung. Dabei können die regionalen Versorger nur auf eine Sprechstunde zugreifen, die überregionalen Netzwerke bieten im Verbund einen zeitnahen Termin bei einem vergleichsweise nahegelegenen Rheumatologen mit Kapazität an.

Der Zeitaufwand für die Untersuchung beim Facharzt für ein Screening wird bei 20-40 Minuten veranschlagt, die allermeisten kalkulieren 30 Minuten. Die Kapazitäten liegen bei den lokalen Anbietern zwischen 10 und 60 Patienten pro Woche, bei den

Netzwerken bei bis zu 120. Vorteil des Vorabscreenings mit Selektion ist eine höhere Rate an Patienten mit RA, die dann tatsächlich vom Arzt gesehen wird, nicht nötige Untersuchungen durch den Rheumatologen können durch Delegation an Fachangestellte oder Fragebogenalgorithmen verringert werden. Der gleichzeitige Nachteil ist, dass die Screeningalgorithmen gut die RA oder Spondyloarthritiden erfassen, weniger gut aber andere Systemerkrankungen, die möglicherweise abgewiesen werden. Dadurch könnte es zu einer Verzögerung und damit Verschlechterung der Versorgung bei diesen Krankheiten kommen.

Der Vorteil der „run-in“ Sprechstunden ist, dass tatsächlich alle Patienten mit Verdacht fachärztlich untersucht werden, der Nachteil ist die hohe Rate an Patienten ohne entzündliche RMD von 60-80%, die unnötige Kapazitäten bindet.

Erkenntnis: In Deutschland existieren sehr unterschiedliche Frühsprechstundenmodelle, die durch entsprechendes Engagement der beteiligten Versorgungsanbieter alle zu funktionieren scheinen. Diese ermöglichen alle eine regionale und teils überregionale Verkürzung der Wartezeiten insbesondere für Patienten mit RA. Die vorgestellten Lösungen sollen weitere Versorger motivieren, selber Kapazitäten für Früh- und Screeningsprechstunden zu schaffen, denn die Gesamtkapazität der vorgestellten Modelle ist bezogen auf den Bedarf in Deutschland weiter sehr beschränkt [141, in Anlage].

In der Rheumaambulanz der HHU Düsseldorf wird seit zehn Jahren eine niederschwellige „run-in“ Sprechstunde angeboten, in der Patienten ohne Terminvereinbarung an einem Wochentag (mittwochs) vorgestellt werden können, die Wartezeit auf die Erstvorstellung somit unter einer Woche liegt. Damit sollte die Wartezeit auf einen Facharzttermin als Ursache der Verzögerung der Diagnosestellung und Therapieeinleitung der RA im regionalen Versorgungsgebiet aufgehoben sein. Tatsächlich zeigt sich eine, verglichen mit historischen Daten und anderen Versorgern, deutliche Verkürzung der Latenzzeit von erstem Symptom bis zur Diagnosestellung auf im Median sieben Wochen. Innerhalb der ersten 12 Wochen nach Symptombeginn konnten bereits 2/3 der Patienten fachärztlich versorgt werden. In einer ersten eigenen Auswertung konnte in der Patientengruppe mit einer frühen Intervention bereits Vorteile im Vergleich zu Patienten mit längerer Latenz erreicht werden, die Remission der RA wurde rascher erreicht, seltener musste die Medikation eskaliert werden und häufiger konnte die Medikation bei Remission beendet werden. Da diese Gruppen nicht randomisiert wurden, sondern faktisch entstanden, ist allerdings bei der Auswertung ein Selektionsbias nicht auszuschließen [142*].

Weiterhin leidet jeder vierte Patient mit RA vor der ersten rheumatologischen Kontaktaufnahme bereits vier Monate unter seinen Symptomen, jeder sechste sogar über ein Jahr. Die Steigerung der Kenntnis der RMD, insbesondere aber der RA und ihrer Symptome, beim Hausarzt aber auch in der Allgemeinbevölkerung ist die hieraus abzuleitende Konsequenz, auch diesen noch unerkannten Patienten in Zukunft bessere Chancen bieten zu können [143-149]. Die Hoffnung, dass sich durch die rasche Rückmeldung der Diagnose RA durch den Spezialisten an den Hausarzt ein Lerneffekt bezüglich der Erkennung der RA und der Richtigkeit der Zuweisungsdiagnosen einstellt, wurde durch die Entwicklung der Zuweisungszahlen und -Diagnosen an uns nicht bestätigt. Die Auswertung der in den neun Jahren vorgestellten Fälle belegt vielmehr den anhaltend geringen Anteil an bestätigten Zuweisungs-Verdachtsdiagnosen einer entzündlich rheumatischen Erkrankung von knapp über 20% und keinen weiteren Abbau des Anteils an Patienten mit einer langen Latenzzeit bei tatsächlicher RA.

b) Steigerung der Wahrnehmung der Rheumatoiden Arthritis

Um die Latenzzeit vor Kontaktaufnahme mit einem Rheumatologen zu verkürzen sind neben dem niederschweligen Betreuungsangebot zusätzliche öffentlichkeitswirksame Aktionen zur Steigerung der Wahrnehmung der RMD in der Bevölkerung ein notwendiger Schritt, die Erkennung aber auch den Umgang mit RMD und insbesondere der RA zu optimieren.

Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr. Z Rheumatol 2018 [150]

Ziel: Erfassung und Dokumentation der Medienpräsenz und Darstellung von RMD. Auswertung einer intensivierten Medienpräsenz auf die Versorgung von Patienten mit RMD.

Methode: Alle öffentlichkeitswirksamen Initiativen des Rheumazentrums Rhein-Ruhr, die das Ziel hatten über RMD und die RA aufzuklären und auf die Notwendigkeit der Früherkennung hinzuweisen, wurden ausgewertet. Mittels Suchanfrage wurde nach den Stichworten „Rheuma und Rheumatoide Arthritis“ im Kontext von Werbung und Bildender Kunst gesucht. Die Darstellungen von „Rheuma und Rheumatoide Arthritis“ auf den Internetseiten der Hersteller von Medikamenten für die Behandlung der RA und die Präsenz der Patientenselbsthilfe und wissenschaftlichen Fachgesellschaft im Internet wurden deskriptiv ausgewertet.

Ein Vergleich der Versorgungszahlen der Rheumaambulanz der HHU mit den bundesweiten Zahlen des DRFZ insbesondere in Bezug auf die Altersgruppe der typischen Nutzer sozialer Medien wurde deskriptiv vergleichend durchgeführt.

Ergebnis: Die mediale Kreativität von Ärzten ist rechtlich geregelt. Werbung durch Ärzte ist in der Berufsordnung reguliert und war bis zum Jahr 2000 sogar grundsätzlich verboten. Daher gibt es eine aktive Sichtbarkeit des Versorgers erst in den letzten 20 Jahren. Regionale medial ausgerichtete Aktivitäten der Rheumatologie der HHU und des regionalen Rheumazentrums für die Bevölkerung mit fortdauernder Präsenz im Internet sind die Schaffung eines Schwerpunktes bei der Düsseldorfer Gesundheitskonferenz „Gesunde Stadt Düsseldorf“ 2004, „RheumaCheck Express“ 2007, „Rheuma ohne Decke“ 2008, „Rheuma-Pfeil“ 2008, „Rheum!AHA“ 2008, „Rheuma-Preis“ seit 2009 jährlich, „Rheuma-Truck“ 2009 und 2013, „Europäische Nacht der Wissenschaften“ 2013 und „House im Hörsaal“ seit 2016 jährlich. Zudem wurde eine informative Website des Rheumazentrums unter dem Motto „Menschen mit Rheuma unterstützen“ 2015 aktiviert und Videos zur strukturierten Information seit 2016 ins Netz gestellt. Gemeinsam mit der Rheumaliga wird seit 2016 die Kampagne „Rheuma bewegt uns alle“ betrieben.

Schrittweise konnte anhand der Erfahrungen die mediale Kompetenz deutlich gesteigert werden. 2007 wurden durch den „RheumaCheck Express“ 2616 Besucher in fünf Wochen angelockt. Das Durchschnittsalter der Besucher war 62 Jahre, die Zielgruppe jüngerer Menschen wurde nur selten erreicht. Es gab 87 Pressemitteilungen. Als häufigste Informationsquellen zur Aktion wurden von den Besuchern die Zeitung (47%), zufälliges Vorbeikommen (28%), Rundfunk/Fernsehen (14%), Bekannte (7%) und die Arztpraxis (1%) genannt, 3% hatten andere Informanten. In einer zweiten Auflage der Kampagne wurden daher ein auffälligeres Vehikel „Rheuma-Truck“ und das Internet als Medium gezielt genutzt. Mit 193 Meldungen im Internet zu der Aktion konnten 42.000.000 potenzielle Leser erreicht werden, eine Google-Anfrage ergab im Jahr 2009 rund 6.500 Einträge. Die Besucherzahl konnte um 20% gesteigert und der Altersdurchschnitt um sieben Jahre gesenkt werden.

Während in der bildenden Kunst schon durch den relevanten Anteil betroffener Künstler entzündlich rheumatische Erkrankungen sichtbar sind, ist die RA im Film quasi unbekannt.

Sport, Musik und Natur sind in der Werbung alltägliche Eyecatcher. Sie sind positiv belegt und vermitteln assoziative Gefühle. Rheuma ist als Eyecatcher für eine davon unabhängige Werbung durch die negativ behaftete Fokussierung auf die ältere Bevölkerung unüblich. Selbst die Informationsseiten der Hersteller von Medikamenten zur Behandlung entzündlich rheumatischer Erkrankungen übernehmen das Klischee. Sieben von acht Webseiten mit Fotos von potenziell von einer RA betroffenen Menschen

zeigten 2018 ausschließlich Senioren und im schlimmsten Fall Fotos einer Heberden Arthrose als Beispiel einer RA.

Trotz einer Unterversorgung mit nur 1,5 rheumatologischen Betten und 0,5 rheumatologischen Praxisniederlassungen je 100.000 Einwohnern zum Zeitpunkt der Auswertung (Jahr 2015) war der Anteil an Patienten mit früher entzündlich-rheumatischer Erkrankung in der Rheumaambulanz der HHU Düsseldorf höher als im Vergleich mit anderen über das DRFZ erfassten Universitätskliniken oder rheumatologischen Versorgern. 2/3 der Erstvorstellungen mit RA hatten eine Symptombdauer unter drei Monaten, 80% unter sechs Monaten und 90% unter 12 Monaten (Mediane Symptombdauer über die letzten sechs Jahre zwei Monate, im Vergleich deutschlandweit Median sechs Monate, in der holländischen Stadt Leiden mit einer großen Früharthritambulanz bei nur jedem Dritten unter drei Monaten [151]). Der Anteil junger Patienten unter 40 Jahren (die am meisten von Kampagnen profitieren sollten) ist bei den an der HHU betreuten RA Patienten mit 16,3% doppelt so hoch wie im Durchschnitt der in der Kerndokumentation des DRFZ dokumentierenden Einrichtungen (7,3%) bzw. Universitätskliniken (9,5%) aber auch alle anderen Altersstufen an Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter dem 60. Lebensjahr sind häufiger vertreten als im Durchschnitt. Der Anteil der unter 40-jährigen Patienten ist auch bei anderen Krankheiten des Bewegungsapparates wie der Spondyloarthritis (36% vs. 27,1%), Psoriasisarthritis (18,8 vs. 10,5%), Systemsklerose (16,0% vs. 8,1%), Sjögren Syndrom (25,9% vs. 16,4%) höher als im Vergleich. Der Altersdurchschnitt in Düsseldorf liegt mit einem Anteil der Einwohner zwischen 18. und 50. Lebensjahr von 46% nur gering über dem Bundesdurchschnitt (41%) und ist identisch zu anderen Metropolen (Berlin 45%). An kleineren Universitätsstädten (Freiburg 50%) ist der Anteil jüngerer Menschen an der Bevölkerung sogar höher, was einen demographischen Standortunterschied ausschließt (Bevölkerungspyramiden der statistischen Ämter der Städte und Bundesamt, Stand 12.2017).

Erkenntnis: Mediale Aktivität ist nötig, um die immer noch vorherrschende Meinung, „Rheuma ist eine Erkrankung alter Menschen“ aufzuweichen und jüngere Menschen für RMD zu sensibilisieren. Um etwas zu bewegen, bedarf es eines Konzeptes, professioneller Unterstützung, juristischer Beratung, Kreativität und Geduld. Die Wege der reinen sachlichen Aufklärung müssen dabei auch verlassen werden können. Provokation und Konfrontation verändern die Wahrnehmung nachhaltiger. So können dann auch jüngere Betroffene eher realisieren, an Rheuma erkrankt zu sein und Hilfe in Anspruch nehmen [150, in Anlage].

Studierende der Medizin haben ein besonderes Interesse, Erkrankungen entgegenzutreten und sich für die Erkennung und Heilung einzusetzen. Gleichzeitig sind sie ein Multiplikator im Freundes- und Familienkreis. Eine strukturierte, symptomorientierte und auf Früherkennung ausgerichtete studentische Ausbildung, Standardisierung und Training von Screeningverfahren und deren konsequente Umsetzung im Alltag bieten die Möglichkeit, langfristig die Zeit vom Symptom bis zur Verdachtsdiagnose zu verkürzen.

7. Optimales Management der Rheumatoiden Arthritis für und durch eine gute Lehre

a) Rheumatoide Arthritis in einem Kompetenzorientierten Studium

Die RA bietet sich in der studentischen Ausbildung, analog zur Entwicklung immunmodulierender Therapien, auch sehr gut als Modellerkrankung für chronisch entzündliche Erkrankungen an. Da sie die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung ist, kann es jedem Studierenden ermöglicht werden, praktische Erfahrungen am Patienten zu gewinnen. Die Hände des Patienten als am häufigsten betroffene Gelenkregion sind niederschwellig zu untersuchen und funktionelle Ausfälle sind gut begreifbar. Zusammenhänge zwischen Pathogenesemodell und Therapiestrategie können gut visualisiert werden. Prinzipien der Diagnosestellung, Therapieplanung und Patientenführung können beispielhaft an realen Patientenfällen geübt werden.

Kenntniszuwachs, Schaffung diagnostischer Kompetenzen, Standardisierung der Fertigkeiten und das Wissen vielen Betroffenen gut helfen zu können verbessert die zukünftige Versorgungsqualität der Primärversorger und erhöht die Motivation, nach Abschluss des Studiums eine Fachrichtung im Bereich muskuloskelettaler oder immunologischer Erkrankungen anzustreben. Das ist wichtig, um zukünftig die flächendeckende Versorgung und das bereits erreichte Qualitätsniveau weiter zu verbessern [152].

Interprofessionelle Ausbildung auf dem Weg zum Arzt und Physiotherapeuten in einem kompetenzorientierten Curriculum. GMS Journal for Medical Education 2016 [153]

Ziel: Die RMD und insbesondere die RA sind Erkrankungen, die nur im Team aus Primärversorger, Physiotherapeut, Ergotherapeut, Orthopäde, Psychologe und Rheumatologe gut versorgt werden können. Daher besteht Bedarf für die Planung, Umsetzung und Evaluation einer gemeinsamen interprofessionellen Ausbildung für Ärzte und Physiotherapeuten zu RMD.

Methode: Interprofessionelles Lernen ist die sinnvolle Voraussetzung eines zukünftigen interprofessionellen Handelns. Strukturelle Änderungen in der Ausbildung haben die

Möglichkeit geboten, an der HHU neue Lehrkonzepte und -strukturen für RMD einzuführen. Ein komplexes, longitudinales interprofessionelles Lehr- und Lernkonzept für angehende Mediziner und Physiotherapeuten für alle Qualifikationsstufen der Ausbildung, Anatomie, körperliche Untersuchung, Krankheitslehre, Diagnostik und Therapie mit Vorlesungen, Seminaren, Praktika, Tutorials, Selbstlernübungen und Prüfungen wurde entwickelt. Sowohl Abschnitte der ersten Qualifikationsstufe wie ein wesentlicher Teil der zweiten Qualifikationsstufe wurden berücksichtigt. Lernerfolg aber auch die Lernzufriedenheit wurden kontinuierlich und vergleichend evaluiert.

Ergebnis: Die interprofessionelle Lehre wurde 2013 für 420 Studierende im 1. Studienjahr und 360 Studierende im 4. Studienjahr sowie 40 angehende Physiotherapeuten im 1. und 3. Ausbildungsjahr eingeführt. Sie wird mit leichten Anpassungen bis heute fortgesetzt. Die Untersuchung des gesunden Bewegungsapparates wird bereits im 1. Studienjahr, parallel zur Anatomie vermittelt und im Folgesemester die detaillierte Anamneseerhebung an Patienten mit entzündlich rheumatischer Erkrankung trainiert. Im 4. Studienjahr werden die Schwerpunkte Altern, Unfälle und Entzündungen als Ursache von RMD in über 60 Unterrichtsstunden gelehrt. Klinische Fälle werden in Kleingruppen gelöst. Neben den Kernfächern Orthopädie, Unfallchirurgie und Rheumatologie werden wichtige Aspekte durch Seminare in z.B. Mikrobiologie, Psychosomatik, Epidemiologie vermittelt und zum Wochenabschluss erfolgt eine Zusammenfassung unter allgemeinmedizinischer Sichtweise. Lehre am Patienten findet in Praxisblöcken statt, davon eine Woche in der Orthopädie und jeweils eine halbe in Rheumatologie und Unfallchirurgie. Anhand konkreter Behandlungsanlässe bearbeiten und lösen die Studierenden in Kleinstgruppen leitliniengerecht typische medizinische Probleme wie „Management des geschwollenen Gelenkes“.

Die dokumentierte Lehr- und Lernzufriedenheit ist hoch, in der Auswertung 2015 lag sie für die interprofessionelle Lehre zu RMD mit einer Durchschnittsnote von 2,4 deutlich über dem Durchschnitt der Noten anderer Schwerpunkte von 3,3. Die Bestehensquote der Studierenden und Lernenden in der gemeinsamen Klausur zu RMD als Abschlussprüfung liegt bei 90-100%. Alle befragten Studierenden der Medizin und Lernenden der Physiotherapie befürworten die Fortsetzung der interprofessionellen Lehre.

Erkenntnis: Die inhaltlichen und formalen Aspekte des modernen Managements von RMD und der RA inklusive des interprofessionellen Umganges sind in einem Modellstudiengang erfolgreich umsetzbar [153, Deutsche Version in der Anlage].

b) Optimales Management der frühen Rheumatoiden Arthritis als Wahlfach

Run-in Sprechstunden in der Rheumatologie D-KUR: Düsseldorfer Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma. Rheuma Management 2018 [154]

Ziel: Ein Fünftel der Lehre in der Medizin an der HHU wird durch zusätzliche Spezialisierungskurse in Kleingruppen abgedeckt, sogenannte Wahlfächer. Da ein Versorgungsschwerpunkt der Rheumatologie das Management der frühen RA ist, wurde hierfür ein spezielles Wahlfach entwickelt.

Methode: In dem Lehrprojekt D-KUR erhalten Studierende ab dem vierten Lernjahr die Aufgabe, selbständig RMD und insbesondere die RA bei der allerersten Vorstellung des Patienten in der Rheumaambulanz der Poliklinik für Rheumatologie anhand von Anamnese und körperlicher Untersuchung zu erkennen oder auszuschließen, beziehungsweise Vorschläge für die weitere Diagnostik zu machen. Die Studierenden arbeiteten unter den gleichen Bedingungen wie ein Ambulanzarzt und betreuten die mit der studentischen Erstuntersuchung einverständenen Patienten der Düsseldorfer „run-in“ Sprechstunde. Nach Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und Erstellung einer ersten schriftlichen Dokumentation stellten die Studierenden den Patienten mit ihrer Arbeitsdiagnose dem betreuenden Rheumatologen vor. Dieser überprüfte bzw. korrigierte die Studierenden. Gemeinsam wurde das weitere diagnostische Procedere festgelegt. Die Studierenden führten in Anwesenheit des Facharztes ein vorläufiges Abschlussgespräch mit den Patienten und erläuterten ihnen Patienten die Arbeitsdiagnose, das weitere Vorgehen und die erste Therapie. Die Patienten erhielten zum Abschluss einen von den Studierenden erstellten und dem Rheumatologen kontrollierten vorläufigen Arztbrief.

Die Studierenden nahmen an einer Prozessevaluation teil, die sie nach erstem Kontakt und Anamnese sowie nach der körperlichen Untersuchung die Zuordnung zu entzündlicher, degenerativer oder sonstiger Genese der Erkrankung befragte und eine kurze Begründung dafür erforderte. Dadurch konnte die Diagnosefindung durch den zu trainierenden Untersucher in den Stufen der Untersuchung erfasst werden und Sensitivität und Spezifität der studentischen Untersuchung abgeschätzt werden.

In der Pilotphase wurden zudem alle untersuchten Patienten nach Abschluss der Untersuchung gebeten, Wartezeit, Flexibilität des Termins, Kompetenz der Studierenden und des Facharztes, Qualität der Versorgung und Zufriedenheit mit Schulnoten zu bewerten.

Ergebnis: D-KUR wurde im April 2017 gestartet. Es konnten in der Publikation drei Semester ausgewertet werden. Für die Untersuchung und Dokumentation benötigen die

Studierenden in Zweiergruppen etwa 90 Minuten, so können je Tag vier Patienten von einer Zweiergruppe und innerhalb der vier Wochen des Wahlfaches 16 Patienten gesehen werden. Da zwei Gruppen parallel arbeiten können, besteht eine theoretische Kapazität von bis zu 128 Patienten je Semester.

Die Sensitivität für eine entzündlich rheumatische Erkrankung lag bei den Studierenden im ersten Jahr bei 75% und die Spezifität bei 60%. Sie konnten im dritten Semester auf 82% und 90% gesteigert werden.

Die Kompetenz der Studierenden wurde von den Patienten mit einer mittleren Note von 1,3 annähernd so gut beurteilt wie die des Rheumatologen (mittlere Note 1,01), lediglich die Wartezeit (Note 2,3) durch den Mehraufwand der Doppeluntersuchung schnitt bei den Patienten nicht so gut ab.

Erkenntnis: Die naheliegende strukturierte Verknüpfung von Versorgung und Lehre für die Erstuntersuchung und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf eine entzündlich rheumatische Erkrankung konnte erfolgreich etabliert werden. An einer klinischen Ausbildung in der Rheumatologie interessierte Studierende können sicher, erfüllt, nachhaltig und zur Zufriedenheit der Patienten die Erstversorgung übernehmen und damit ihre Kompetenzen ausbauen RMD früh zu erkennen sowie die Wertschätzung des Patienten erfahren. Die ärztliche Tätigkeit ist delegierbar, aber in der regulären medizinischen Versorgung nicht ersetzbar. Patienten werden bei Verdacht auf eine entzündlich rheumatische Systemerkrankung gründlich untersucht, bekommen eine Arbeitsdiagnose, weitere Maßnahmen und eine erste Therapie werden eingeleitet und ein vorläufiger Bericht wird mitgegeben. So werden Kapazitäten geschaffen, mehr Patienten als zuvor kurzfristig zu sehen und damit die Versorgung von RMD zu optimieren. Patienten, die bereits sehr früh in ihrer Erkrankung den Nutzen studentischer Ausbildung und wissenschaftlicher Evaluation für ihre eigene Versorgung erfahren haben, sind gute Multiplikatoren für ein besseres Miteinander von Versorgung, Lehre und Wissenschaft [154, in Anlage].

8. Management der Rheumatoiden Arthritis in Düsseldorf 2020

- Fiktion der optimalen Versorgung – die umgesetzte „RheumaMap“ [27]

Der fiktive Düsseldorfer Patient mit neu aufgetretenen und nun schon drei Wochen dauernden Gelenkbeschwerden an den Fingergelenken kann anhand angebotener medialer Informationen

seinen Hausarzt auf die mögliche Verdachtsdiagnose einer RMD oder gar einer RA aufmerksam machen.

Innerhalb einer Woche stellt er sich in der „run-in“ Sprechstunde der Rheumatologie an der HHU Düsseldorf vor und wird gründlich von engagierten Studierenden untersucht. Gleichzeitig werden Begleiterkrankungen, Medikation, Lebensqualität und Funktionskapazität erfasst. Fachärztlich wird der Gelenkbefund validiert, weitere Diagnostik eingeleitet, über die Diagnose der frühen RA informiert und eine Basistherapie mit MTX gebahnt.

Die Basistherapie mit MTX wird eine Woche nach der Erstvorstellung bei Vorliegen aller Befunde begonnen, begleitend werden Ergotherapie, Physiotherapie, NSAR und oder niedrig dosierte Steroide zum Überbrücken angeboten.

Nun besteht zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung nach sechs Wochen eine gut 60-prozentige Wahrscheinlichkeit der deutlichen Besserung, dann wird die Therapie fortgesetzt, andernfalls wird die Dosis erhöht.

Ist bei der Vorstellung nach 12-24 Wochen keine Remission erreicht, kann eine weitere Eskalation, z.B. um einen TNF-Inhibitor erwogen werden.

Ist die Erkrankung hingegen über 24 Wochen anhaltend remittiert, wird eine schrittweise Deeskalation der Therapie geplant. Damit besteht nach einem Jahr die Chance auf eine therapiefreie Remission.

Ist das Ziel nicht erreicht stehen weitere konventionelle Basistherapeutika, Biologika, Januskinase Inhibitoren, Physiotherapie oder Gelenkinjektionen zur Intensivierung zur Verfügung.

- Gemessene Versorgungsrealität der „run-in“ Sprechstunde in Düsseldorf

Bei tatsächlich 132 Patienten wurde in der „run-in“ Sprechstunde der Rheumatologie an der HHU Düsseldorf zwischen 2011 und 2018 die Erstdiagnose einer RA nach einer medianen Krankheitsdauer von sieben Wochen gestellt. Bei der Erstvorstellung zeigten Patienten eine floride RA mit 6 geschwollenen und 6 schmerzhaften Gelenken (Median, aus 28), einem DAS 28 von 4,0, einem mittleren FFbH von 71%, einem CRP von 2 mg/dl und eine BSG von 29 mm/h. Zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt nach im Median 117 Wochen war die Hälfte der Patienten, die sich mit einer Krankheitsdauer unter einem Jahr vorgestellt hatte in Remission, 90% hatten eine niedrige Krankheitsaktivität mit einem DAS 28 < 3,2 mit im Median 0 geschwollenen und schmerzhaften Gelenken. Der mittlere DAS 28 lag bei 1,56, der FFbH lag bei 86% und das CRP bei 0,2

mg/dl. Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen nach Symptombeginn vorstellten benötigten seltener eine Eskalation der Basistherapie von MTX auf andere konventionelle DMARDs (27 versus 36%) oder Biologika (13 versus 25%). Bei 17% der sehr früh erkannten beziehungsweise 9% der früh erkannten Patienten konnte inzwischen die Basistherapie beendet werden, hingegen war es bei keinem Patienten mit einer Symptombdauer über einem Jahr möglich gewesen [142*].

- Versorgungsqualität aller in der Rheumaambulanz der HHU Düsseldorf betreuten Patienten mit RA im longitudinalen und transversalen Vergleich

Das optimale Management der RA in Düsseldorf sollte an der Zunahme der Versorgungsqualität über die Zeit und im Vergleich zu den anderen Einrichtungen, die sich an der gemeinsamen Kerndokumentation des DRFZ beteiligen messbar sein [41].

In der aktuellsten Einrichtungsauswertung des DRFZ, die Versorgungsdaten aus dem Jahr 2018 abbildet, wurden in der Rheumaambulanz der HHU Düsseldorf 547 Patienten mit RA betreut, aus Deutschland liegen Daten von 5746 Patienten mit RA vor. Zudem liegen Vergleichsdaten zu einigen Kriterien aus 2006 und 2009 vor, als in der Rheumaambulanz der HHU 161 beziehungsweise 324 Patienten mit RA erfasst wurden. Die in Düsseldorf betreuten Patienten hatten mit einem Nachweis des Rheumafaktors in 68% und der ACPA in 77,6% häufiger ungünstige Prognosefaktoren der RA als im Bundesvergleich (65,8% und 63,3%) und mit 87,8% lagen etwas häufiger Begleiterkrankungen vor als im Vergleich (82,6%). Dennoch konnte unter dem optimierten Management der RA eine mit 47,7% deutlich höhere Rate asymptomatischer Patienten oder nur leicht Erkrankter als im Bundesvergleich (33,2%) gesehen werden. 49,0% der eigenen Patienten beschrieben ihren Gesundheitszustand als sehr gut (2009 waren es nur 34,3%, 2006 12%). Keine oder leichte Schmerzen gaben 53,9% der eigenen Patienten an, 2009 waren es 42,9% und 2006 nur 15%. 61,1% der betreuten Patienten berichteten, keine Probleme damit zu haben mit der rheumatischen Erkrankung zu leben. 66,1% hatten einen DAS 28 unter 3,2% und der mittlere DAS 28 aller Patienten betrug 2,9 (ohne Unterschied zu den bundesdeutschen Daten, 2006 lag der mittlere DAS 28 bei 3,4 und 1997 bei 4,1). Die Notwendigkeit der Implantation von Endoprothesen bei Patienten mit RA als Folge der Gelenkzerstörung nimmt in Deutschland kontinuierlich ab. Die Rate sank von 5% der Patienten im Jahr 1996 auf 2% im Jahr 2016. Nur 5,3% der Patienten waren im Laufe des Jahres 2018 im Krankenhaus stationär behandelt worden, 2009 waren es noch 10%, 2006 13,3%. 62,4% der Patienten hatten eine Funktionskapazität über 70%, 62% waren berufstätig und nur 16,0% berichteten eine Arbeitsunfähigkeit im Vorjahr (2009 waren es noch 26,4%). Zwischen 1996 und 2016

ging in Deutschland die mittlere Zahl von Fehltagen bezogen auf alle erwerbstätigen Patienten bei RA von 30 auf 9 Tage zurück.

Zwar gaben 2018 53,9% der am UKD betreuten RA-Patienten an, keine oder nur leichte Schmerzen zu haben, aber 25,2% berichteten mittlere und 20,9% unerträgliche Schmerzen. 33% aller Patienten mit RA wurden mit NSAR behandelt, 41,6% davon kontinuierlich, ein Coxib erhielten 7% der Patienten mit RA, Opioide 7,8% und andere Analgetika 17,2% [41].

Aktuell erhalten von den in Düsseldorf mit RA betreuten Patienten 33% NSAR, nur 41,6% von diesen kontinuierlich, ein COX-2 Inhibitor erhielten 7%. Die Hälfte der Patienten wird mit Kortikosteroiden behandelt aber nur 8,4% erhalten mehr als 7,5mg Prednisolon am Tag. 14,9% der Patienten mit RA werden ohne Basistherapie geführt, die meisten in Remission oder niedriger Krankheitsaktivität. Alle anderen Patienten erhalten eine Basistherapie. 43,1% erhalten eine Monotherapie und 6,1% eine Kombinationsbasistherapie mit konventionellen Basistherapeutika, 11,9% ein Biologikum als Mono- und 20% als Kombinationstherapie und 3,8% einen Januskinase Inhibitor. 47,5% aller Patienten mit RA erhalten MTX, 6,3% Adalimumab und 1,8% Anakinra. Diese Daten unterscheiden sich nicht wesentlich von den aktuellen Verordnungszahlen der Patienten aus anderen in der Kerndokumentation erfassenden Zentren in Deutschland [41].

Als Konsequenz der optimierten Versorgung konnte in Düsseldorf von 2006 zu 2018 eine Verdreifachung der versorgten Patienten mit RA, eine Vervierfachung der Patienten mit sehr gutem Gesundheitszustand, eine Verdreifachung der Patienten ohne oder mit wenig Schmerzen, eine Senkung der Wahrscheinlichkeit für eine Arbeitsunfähigkeit um 40% dokumentiert werden, für einen Krankenhausaufenthalt sogar um 60%. Eine kontinuierliche Verbesserung aller patientenrelevanter Parameter der Versorgung seit Beginn der Dokumentation 1993 zeigt sich auch für die gesamte deutsche Kohorte. Ein wesentlicher Faktor für die Verbesserung zwischen 1995 und 2006 ist der verbreitete Einsatz von Basistherapeutika, zwischen 2006 und 2009 der Einsatz der Biologika und seit 2009 die frühere und konsequentere Versorgung der RA nach dem „Treat to Target“ Prinzip. Die besonderen strukturellen und medialen Anstrengungen für eine Früherkennung können den zusätzlichen Vorteil der Düsseldorfer Patienten mit RA im Bundesvergleich bezüglich einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen sehr guten Gesundheitszustand im Jahr 2018 trotz einer höheren Rate ungünstiger Prognoseparameter erklären [41].

9. Ausblick – geht es noch besser?

Das aktuelle Managementkonzept, die möglichst frühe Erkennung der RA, die sofortige Einleitung einer Ersttherapie mit konsequenter Überwachung des Therapieziels Remission und die Reaktion auf eine unzureichende Wirkung verspricht eine gute Versorgung für Patienten mit RA. Es sollte überall und für die allermeisten Patienten umsetzbar sein. Eine große Früharthritiskohorte aus den Niederlanden und Frankreich konnte einen weiteren signifikanten Vorteil mit einer HR von 1,69 des Therapiebeginns innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn für die therapiefreie Remission gegenüber einem Symptomintervall von 7-12 Wochen belegen [55]. Daten aus der Nord-Star Studie mit sehr kurzer Symptombdauer zeigen, dass bei ambitionierter Umsetzung noch frühere Erstvorstellungen, weitere Therapieoptimierungen und rasche Remissionsraten von 50% möglich sind [155].

Um diese sehr frühe Intervention zu ermöglichen müssen Studierende nicht nur an Universitäten mit etablierter Rheumatologie, sondern auch die zahlreichen Studierenden der Universitäten ohne eine eigenständige Rheumatologie besser ausgebildet werden [152]. Das aktuell aufgrund der Kontaktbeschränkungen entwickelte und gut evaluierte E-Learning Konzept für RMD könnte das erleichtern, in dem es auch Studierenden anderer Universitäten ohne eigenständige Rheumatologie angeboten werden kann.

In der Forschung ist eine weitere Verknüpfung von Grundlagenwissenschaft, Epidemiologie und klinischer Realität möglich. Hier gibt es noch große gesammelte Datenmengen aus Studien und Registern, die sich für eine noch individuellere Vorhersage der Wirkung und Verträglichkeit des einen oder anderen Medikamentes anbieten, denn weiterhin gibt es immer einen Anteil von Patienten, die auf das eine oder andere Mittel nicht ansprechen. So könnten zukünftig für die Einzelperson weniger aussichtsreiche Therapien vermieden und andere bevorzugt werden.

Zudem steht die weitere Erfassung und Auswertung der in der NAKO rekrutierten Probanden an um Risiken für die Entwicklung von RMD und der RA prospektiv auszuwerten und zukünftig verringern zu können.

Bio-Datenbanken sind bereits in Verbindung zu der NAKO Kohorte aber auch den klinisch mit bekannter RA über lange Zeit dokumentierten Kohorten im Aufbau. Eine Vision ist, dass mittels gespeicherter genetischer Informationen und einem Früherkennungsalgorithmus zukünftig quasi mit dem ersten Symptomtag die Verdachtsdiagnose einer RA automatisiert gestellt und direkt die optimale Ersttherapie vorgeschlagen wird, die Erkrankung nicht manifest wird [157]. Besteht ein erhöhtes genetisches Risiko und werden Umweltrisiken erkannt, dann könnten dahingehend sensibilisierte Smartphones durch Detektion von Veränderungen des Bewegungsmusters, zum

Beispiel durch morgendliche Steifigkeit der Finger, Warnalgorithmen in Gang setzen, die eine sofortige rheumatologische Einschätzung und gegebenenfalls dann vielleicht kurative Intervention auslösen [158].

Allerdings muss sich ein hieraus erhoffter Vorteil erst einmal gegenüber dem konsequent umgesetzten Standard nach heutigem Kenntnisstand beweisen. Die etablierten Versorgungsregister bieten hierfür einen großen auch historischen Datensatz.

10. Zusammenfassung

Die Rheumatologie hat in den letzten 25 Jahren große Fortschritte im Management der RA erreichen können. Vor 25 Jahren überwog ein verhalten pessimistisches Reagieren [32, 159], eine Besserung um 20% wurde schon als Erfolg angesehen und Therapieentscheidungen wurden überwiegend durch Angst vor Nebenwirkungen beeinflusst. Tatsächlich schränkten die Nebenwirkungen der dauerhaft höher dosierten Einnahme von Kortikosteroiden und NSAR und die aktive systemische Entzündung die Lebenserwartung ein. Die Mehrheit der Patienten erhielt keine Basistherapie und viele wurden nie fachärztlich betreut.

Um den hier vorgestellten bereits erreichten grundlegenden und nachhaltigen Wandel zu erreichen, bedurfte es vieler wissenschaftlicher Anstrengungen, stabiler Forschungsnetzwerke, hoher Frustrationsbereitschaft und Lernfähigkeit und einer großen Geduld. Die von der EULAR angestrebten Wege der RheumaMap 2019 zur Optimierung des Managements von Patienten mit RMD [27] wurden in dieser Übersicht exemplarisch für die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung, die RA, gegangen. Die größte Sichtbarkeit im aktuellen Versorgungsalltag haben die vorgestellten Arbeiten zur sekundären Prävention beziehungsweise Minderung der Auswirkungen einmal festgestellter RMDs durch die medikamentöse Therapie mit MTX und Biologika, wodurch Krankheitsfolgen, Begleiterkrankungen und Sterblichkeit bei Menschen mit RMDs reduziert und die Teilhabe verbessert werden konnte.

Durch die erste vorgestellte Studie konnten gastrointestinal besser verträgliche NSAR mit Selektivität für die Cyclooxygenase 2 entwickelt werden, die keine relevanten Interaktionen mit Basistherapeutika zeigten [56*].

Ein sehr wichtiger und nachhaltiger Schritt zum optimalen Management der RA war die 1998 publizierte Studie zum Beleg der hervorragend wirksamen und gut verträglichen Therapie der RA mit MTX durch eine große randomisierte Langzeitstudie über drei Jahre [73*], zu einem Zeitpunkt als die rheumatologische Fachgesellschaft noch offiziell an einer nebenwirkungsarmen und den

Krankheitsverlauf der RA nachhaltig beeinflussenden Therapie zweifelte [32]. MTX konnte sich als Erstlinientherapie der RA bis zum heutigen Tag durchsetzen, hoher Nutzen und geringes Risiko sowie die Senkung der Mortalität konnten in weiteren randomisierten Studien, Langzeitbeobachtungen und Registern bestätigt werden. MTX ist auch ein idealer Kombinationspartner für andere krankheitsmodifizierende Substanzen, wenn die Wirkung alleine nicht ausreicht.

Die prospektive Nachbeobachtungsstudie der MTX und Gold Vergleichsstudie hat zudem mit dem Konzept des Therapieziels „deutliche Besserung“ und einer Therapieumstellung bei ausbleibendem Erreichen des Therapieziels oder Unverträglichkeit unter der ersten Substanz belegen können, dass Abbrecher der ursprünglichen randomisierten Basistherapie bei konsequenter Weiterbehandlung mit einer zweiten Substanz eine ebenso gute Prognose im 6-Jahresverlauf der RA haben wie Patienten, die auf die erste Therapie ansprechen [75*]. Damit war ein Grundstein für das heute immer noch aktuelle „Treat to Target“ Prinzip gelegt.

Die Entwicklung der Therapie mit Biologika, insbesondere mit TNF-Inhibitoren war ein Meilenstein auf dem Weg der Entwicklung des optimalen Managements der RA, bot sie doch erstmals eine pathophysiologisch begründete gezielte Beeinflussung eines einzigen Zytokins und eine damit verbundene rasch sichtbare Verbesserung der Erkrankungssymptome. Die Grundlagen für die erfolgreiche Einführung des späteren Goldstandards der Biologikatherapie der RA, Adalimumab (D2E7), wurden durch die Phase I Studie am Patienten mit RA [103*] und die nachfolgenden Langzeituntersuchungen der mit Adalimumab behandelten Kohorten gelegt [104-106*]. Voraussetzung hierfür waren die Erfahrungen mit der ersten für die Langzeitanwendung einer TNF-Inhibition bei Patienten mit RA eingesetzten Substanz Ro 45-2081 (Lenercept), die zeigte, dass es zuvor nicht gekannte Beeinflussungen der Pharmakokinetik, Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten durch Glykosilierung der Proteine im Herstellungsprozess von Biologika und durch vom behandelten Patienten entwickelte Antikörper gegen die makromolekulare Substanz gibt [90*, 92-95*]. Bereits früh konnte erkannt werden, dass MTX hier einen potentiell synergistischen Effekt mit TNF-Inhibitoren zeigt und die inzwischen generell empfohlene Kombination beider Substanzen sinnvoll ist [97*].

Die erfreulichen Daten einzelner Studien zu den Biologika konnten später in großen Metaanalysen sowohl aus randomisierten Studien [116*] wie Registerdaten [117*] an vielen tausend Patienten bestätigt werden und den therapeutischen Nutzen einer Therapieeskalation auf ein Biologikum als Zweitlinientherapie bei unzureichender Wirkung von MTX belegen. Remission ist durch diese Therapien ein Ziel für alle Patienten geworden.

Die Umsetzung und Überprüfung des in Studien gezeigten Vorteils optimierter medikamentöser Therapie in der klinischen Versorgungsrealität bedarf neuer Konzepte der Therapiesteuerung und Überwachung, insbesondere aber einer Früherkennung der Erkrankung und Organisation niederschwelliger wohnortnaher Sprechstunden.

Ein sehr erfolgreiches Modell des optimalen Managements der RA konnte in Düsseldorf durch enge Verknüpfung der klinisch, epidemiologisch und an Grundlagen forschenden Rheumatologie mit Engagement in studentischer Ausbildung (als zukünftigem Betreuer von Menschen mit RMD), Patientenversorgung (mit einem hohen Grad in der Früherkennung) und medialer Präsenz (auch zur Sichtbarmachung des Einzelnen in der Gesellschaft) erreicht werden [141*, 142*, 150*, 153*, 154*]. Hohe Zufriedenheit und Lebensqualität der Patienten mit manifester RA und eine hohe Zufriedenheit der Studierenden mit der Ausbildung belegen den bereits erreichten Fortschritt der Optimierung.

Durch Berücksichtigung und Auswertung auch rheumatologischer Fragestellungen in der mit 200.000 Probanden sehr großen prospektiven Nationalen Kohorte [45*] bleiben die RDMs als relevante Erkrankungen im epidemiologischen Fokus. Es sind zukünftig weitere Optimierungen des Managements der RA, bereits vor der Manifestation (als Primärprophylaxe) durch ein besseres Verständnis der Risiken für die Krankheitsentstehung erwartbar.

11. Abkürzungen und Glossar

[*]	Publikation mit eigener Beteiligung
ad-on	als Ergänzung zur vorherigen Therapie
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide (auch anti-CCP)
Anakinra	rekombinanter humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist
AUC	Area under the curve, Integral der Funktion über die Zeit
Barmer GEK	Gesetzliche Ersatzkrankenkasse mit Sitz in Wuppertal
BIOSIS Previews	Biowissenschaftliche Datenbank
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHO-Zellen	Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters
Cl _{tot}	Abbau (Clearance) einer Substanz
C _{max}	maximale Konzentration einer Substanz
Core-Set	konsensueller Mindeststandard der Dokumentation
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
Coxib	selektiver Cyclooxygenase 2 Hemmer
cP	chronische Polyarthritis, synonym mit Rheumatoider Arthritis
CRP	C-reaktives Protein
D2E7	Adalimumab, humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF α
DAS	Disease Activity Score
DAS28	Disease Activity Score unter Berücksichtigung von 28 Gelenken
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug, auch Basistherapie
DRFZ	Deutsches Rheuma Forschungszentrum
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur

Embase	Biomedizinische Datenbank
EULAR	European League against Rheumatism, Europäische Rheumaliga
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss, das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland
GMP	good medical practice, international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien
GSTM	Gold-Sodium-Thiomalat, parenterales Goldsalz
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HR	Hazard Rate, Ereignisrate
ICD10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version
ICD10 M05.X	Erkrankungsgruppe seropositive chronische Polyarthritid/Rheumatoide Arthritis
ICD10 M06.X	Erkrankungsgruppe seronegative chronische Polyarthritid, Still Syndrom und sonstige Polyarthritid
IgG	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin 1
IL-1 α	Interleukin 1 alpha
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-1R	Interleukin 1 Rezeptor
IL-1ra	Interleukin 1 Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin 6 Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

i.v.	in die Vene appliziert
kDa	1000 Dalton, Maßeinheit für Molekülmasse
KG	Körpergewicht
Mautex	Studie zu Methotrexat und Aurum (Gold) bei aktiver Rheumatoider Arthritis
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information
MMP-1	Matrix-Metalloproteinase 1
MMP-3	Matrix-Metalloproteinase 3
MTX	Methotrexat
NAKO	Nationale Kohorte der Forschungsgemeinschaft
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
open label	Wirkstoff und Dosis sind bekannt
RA	Rheumatoide Arthritis
RMD	Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, Rheumatische und Muskuloskelettale Erkrankungen
Ro 45-2081	Lenercept, rekombinantes Tumornekrosefaktor Rezeptor-Immunglobulin G Fusionsprotein
run-in	offene Sprechstunde ohne vorherige Terminvergabe
sICAM-1	soluble (=lösliches) interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
S3-Leitlinie	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung
s.c.	subcutane Applikation
SJC	Swollen Joint Count, Zahl der geschwollenen Gelenke
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate Rate bezogen auf die erwartete alters- und geschlechtsbezogene Normalpopulation
sTNFR	soluble (= löslicher) TNF-Rezeptor
t _{1/2}	Halbwertszeit

TICORA	Tight control in RA, Konzeptstudie bei Rheumatoider Arthritis
TJC	Tender Joint Count, Zahl schmerzhafter Gelenke
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNF β	Tumornekrosefaktor beta
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
treat to target	Behandlungspfad zur Erreichung eines vorher vereinbarten Zieles
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VAS	Visuelle Analogskala
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1, Adhäsionsprotein der Gefäßwand

12. Literatur- und Quellenverzeichnis

- (1) Mau W, Zink A. Epidemiologie und Sozialmedizin. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, Herausgeber. Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2001: 103-111
- (2) Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. 2 ed. Oxford University Press Inc, USA, 2001
- (3) Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002; 41(7):793-800
- (4) Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1):15 -25
- (5) Raspe HH. Zur Epidemiologie und Prävention rheumatischer Erkrankungen. In: Krasemann E.O., Laaser U., Schach E. Herausgeber Sozialmedizin Schwerpunkte: Rheuma und Krebs. Springer, Berlin, Heidelberg 1987
- (6) K. Fehr und A. Böni Klinik der chronischen Polyarthritits In: Kurt Fehr Herausgeber Rheumatologie in Praxis und Klinik Stuttgart Thieme 1989; 7.69-7.124
- (7) 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(3):315-324.
- (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(9):2569-2581
- (9) Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(4):494-500
- (10) Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis and Rheumatism* 1984; 27: 864-872
- (11) Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 290(6484):1797-1799
- (12) T Pincus and T Sokka Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses? *J Rheumatol* 2001; 28:1723-1734
- (13) Sokka T, Abelson B, Pincus T Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(5 Suppl 51):S35-S61

- (14)Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1463–1471
- (15)Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Peene I, et al. Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(3):364-369
- (16)Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019; 702:8-16
- (17)Herborn G, Rau R, Sander O, Zueger S, Fenner H CRP, ESR, HLA-DRB1 haplotype, RF status and long-term disease progression in RA. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:758-758 Supplement
- (18)Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences* 2014; 15:22279-95
- (19)Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2013; 65:71-7
- (20)Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a swedish population-based case– control study. *European Journal of Epidemiology* 2018; 33:415-23
- (21)llar A, Klareskog L, Saevarsdottir S, et al. Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019; 5(2):e000978
- (22)Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:99-110
- (23)M. Schneider, G. Baseler, O. Funken, S. Heberger, U. Kiltz, P. Klose, K. Krüger, J. Langhorst, W. Mau, R. Oltman, B. Richter, S. Seitz, P. Sewerin, R. Tholen, C. Weseloh, M. Witthöft, C. Specker Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis *Z Rheumatol*. 2020; 79: Supplement 1-38,
- (24)Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001; 111(6):446-451
- (25)Salomon-Escoto KI, Gravalles EM, Kay J. Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25(4):497-507
- (26)Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease

Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11:S14-S36

(27)https://www.eular.org/myUploadData/files/eular_rheumamap_2019.pdf

(28) Raspe HH. Zur Epidemiologie und Prävention rheumatischer Erkrankungen. In: Gross R.W.J. Herausgeber Wege der Gesundheitsforschung. Springer, Berlin, Heidelberg 1986

(29) Wasmus A, Kindel P, Mattussek S et al. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hanover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol* 1989; 79(Suppl):33-44

(30) Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(4):494-500

(31) Ward JR. Role of disease-modifying antirheumatic drugs versus cytotoxic agents in the therapy of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1988; 85(4A):39-44

(32) Raspe H et al. Kommission Regionale Rheumatologische Versorgung Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie - Grundzüge einer wohnortnahen kontinuierlichen und kooperativen Versorgung von chronisch Rheumakranken in der Bundesrepublik Deutschland *Z Rheumatol*. 1994; 53:113-134

(33) Mau W Die bevölkerungsepidemiologische Evaluation der Mobilen Rheumahilfe Hannover. *Z Rheumatol*. 1992 1:81-86

(34) Galindo-Rodriguez G, Aviña-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol*. 1999; 26(11):2337-2343

(35) Pullar T. Disease modifying drugs for rheumatoid arthritis: yesterday's treatment today or today's treatment tomorrow? *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 30(4):501-510

(36) Symposiumsbeiträge in *J Rheumatol* 1995; 22(9):1779-1799 und 22(19):1974-2003

(37) Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H; German Collaborative Arthritis Centres. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(3):199-206

(38) Zink A, Huscher D, Schneider M Die Kerndokumentation der Rheumazentren – Bilanz nach 12 Jahren. *Z Rheumatol*. 2006; 65:144–151

- (39) Westhoff G, Schneider M, Raspe H et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population – results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:650–657
- (40) Albrecht K, Callhoff J, Zink A. Langzeittrends in der rheumatologischen Versorgung Erfolge und Defizite im Spiegel von 25 Jahren rheumatologischer Kerndokumentation *Z Rheumatol.* 2019; 78:703–712
- (41) Bischoff S, Callhoff J, Förster G, Thiele K, Zink A. Einrichtungsauswertung der Kerndokumentation, Berlin Mai 2020
- (42) Heinert J, Iking-Konert C, Blumenroth M, Sander O, Richter J, Schneider M. Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit *Z Rheumatol.* 2010; 69:743-748 [Sonderdruck in der Anlage]
- (43) Richter JG, Wessel E, Klimt R et al. RheumaCheck – Entwicklung und Evaluation eines deutschsprachigen Rheuma-Screening Instruments. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120:103–111
- (44) German National Cohort (GNC) Consortium The German National Cohort: aims, study design and organization *Eur J Epidemiol* (2014) 29:371–382 DOI 10.1007/s10654-014-9890-7
- (45) Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, ..., Sander O. Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt* 2020; 63: 415–425 [Sonderdruck in der Anlage]
- (46) Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases.* 2 ed. Oxford University Press Inc, USA, 2001
- (47) Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002; 41(7):793-800
- (48) Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1):15 -25
- (49) Hense S, Ramos AL, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Z Rheumatol.* 2016; 75:819–827
- (50) Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis in the southern part of Denmark from 1995 to 2001. *The open rheumatology journal* 2007; 1:18-23
- (51) Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al. (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and SLE in Germany. *Ann Rheum Dis.* 65 (9): 1.175 to 1.183
- (52) Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:415-21

- (53) Leslie J Crofford Use of NSAIDs in treating patients with arthritis *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(Suppl 3): S2.
- (54) Pflugbeil, S., Böckl, K., Pongratz, R. et al. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* 2020; 40:511–521
- (55) Brater DC. Drug-drug and drug-disease interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1986; 15:62
- (56) Hübner G, Sander O, Degner FL, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24(5):845-851 [Sonderdruck in der Anlage]
- (57) Colebatch AN et al. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or Paracetamol in People Receiving Methotrexate for Inflammatory Arthritis: A Cochrane Systematic Review *J Rheumatol. Supplement* 2012; 90(Suppl):62-73
- (58) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations *Gut* 2006; 55:1731-1738
- (59) Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.* 2008;59(8):1097-1104. doi:10.1002/art.23911
- (60) Hamre HJ, Pham VN, Kern C, Rau R, Klasen J, Schendel U, Gerlach L, Drabik A, Simon L. A 4-year non-randomized comparative phase-IV study of early rheumatoid arthritis: integrative anthroposophic medicine for patients with preference against DMARDs versus conventional therapy including DMARDs for patients without preference. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12:375-397
- (61) Sailer ER, Subramanian LR, Rall B, Hoernlein RF, Ammon HP, Safayhi H. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *Br J Pharmacol.* 1996; 117(4):615-618
- (62) von Keudell C, Letzel H, Koepcke W, et al. Klinische Wirksamkeit des Weihrauchpräparates H15 bei rheumatoider Arthritis: Ein neues Therapieprinzip durch spezifische 5-Lipoxygenase-Inhibition? *Z Rheumatol.* 1994; 53:V144 (Abstract)
- (63) Sander O, Herborn G und Rau R: Ist H15 Harzextrakt aus *Boswellia serrata*, "Weihrauch" eine sinnvolle Ergänzung zur etablierten medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthritits? - Ergebnisse einer doppelblinden Pilotstudie. *Z Rheumatol.* 1998; 57:11-16 [Sonderdruck in der Anlage]
- (64) Wassenberg S, Herborn G, Sander O und Rau R: Salai-Guggal-(Indischer Weihrauch-) Gummiharz aus *Boswellia serrata* - Wirkung nicht erwiesen. *DtÄrztebl.* 1998; 95:2481-2

- (65)Umar S, Umar K, Golam Sarwar AH, et al. Boswellia Serrata Extract Attenuates Inflammatory Mediators and Oxidative Stress in Collagen Induced Arthritis *Phytomedicine* 2014; 21(6):847-56
- (66)Kumar R, Singh S, Kumar Saksena A, et al. Effect of Boswellia Serrata Extract on Acute Inflammatory Parameters and Tumor Necrosis Factor- α in Complete Freund's Adjuvant-Induced Animal Model of Rheumatoid Arthritis *Int J Appl Basic Med Res.* 2019; 9(2):100–106
- (67)Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Impact on quality of life assessed by traditional standard-item and individualized patient preference health status questionnaires. *Arch Intern Med.* 1990; 150(1):59-62
- (68)Cronstein, BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1951
- (69)Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:249–255
- (70)Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med.* 1982; 100:314
- (71)Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med.* 1983; 75:69.
- (72)Furst DE. Proposition: methotrexate should not be the first second-line agent to be used in rheumatoid arthritis if NSAIDs fail. *Semin Arthritis Rheum.* 1990; 20(2):69-75
- (73)Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J und Rau R: A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1998; 37(10):1060–1068 [Sonderdruck in der Anlage]
- (74)Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(1):44-48
- (75)Sander O, Herborn G, Bock E und Rau R: Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral gold salt and methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1999; 281-7 [Sonderdruck in der Anlage]
- (76)Rath R, Sander O, Rubbert A Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs to Treat Rheumatoid Arthritis *Drug Development Research* 2011; 72:657–663 [Sonderdruck in der Anlage]
- (77)Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, et al. 2010 EULAR recommendations for the Management of rheumatoid

- arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:964–975
- (78) 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; 364:263–9.
- (79) Goekoop-Ruiterman YPM, 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): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3381–3390
- (80) Hazlewood Glen S, Barnabe Cheryl, Tomlinson George, Marshall Deborah, Devoe Dan, Bombardier Claire et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2016; 353 :i1777
- (81) Gunasekera WM, Kirwan JR. Rheumatoid arthritis: previously untreated early disease. *BMJ Clin Evid.* 2016;2016:1124
- (82) Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):14-21
- (83) Krause D, Gabriel B, Herborn G, Braun J, Rau R. Response to methotrexate predicts long-term patient-related outcomes in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(5):1123-1127
- (84) Sander O Long-term use of combination DMARDs did not sustain disease remissions, but delayed joint damage in early rheumatoid arthritis. *ACP J Club (United States)* 2005; 142(1):9
- (85) Sander O und Rau R: Clinical trials on biologics in rheumatoid arthritis. *IntJClinPharmacolTher.* 1998; 36:621-4 [Sonderdruck in der Anlage]
- (86) Dayer JM, Fenner H. The role of cytokines and their inhibitors in arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992; 6:485-516
- (87) Feldmann M, Brennan FM, Chantry D, et al. Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49:480-486.
- (88) Saxne T, Palladino MA, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor α , but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1041-1045.
- (89) Hasler F, van de Putte L, Dumont E, et al. Safety and efficacy of TNF neutralization by lenercept in patients with rheumatoid arthritis exposed to a single dose [abstract]. *Arthritis Rheum* 1996; 39(Suppl):S243.
- (90) Rau R, Sander O, van Riel P, van de Putte L, Hasler F, Zaugg M, Kneer J, van der Auwera P and Stevens RM: Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion

- protein Ro 45-2081 (Lenercept): a double blind, placebo controlled dose finding study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003; 30:680-90 [Sonderdruck in der Anlage]
- (91)Furst DE. Considerations on measuring decreased synovitis. Fifth Joint WHO/ILAR Task Force Meeting on Rheumatic Diseases. ILAR Bulletin 1994; 2:17-21
- (92)Sander O., Rau R., van Riel P., et al Neutralization of TNF by Lenercept (TNRR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of a European phase II trial [abstract]. Arthritis Rheum. 1996; 39(Suppl):S242
- (93)van de Putte L, Sander O und Rau R: Therapie der refraktären chronischen Polyarthritis mit Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor-Fusionsproteinen (TNFR-55-IgG1) - Ergebnisse aus doppelblinden placebokontrollierten Studien über 3 Monate. ZRheumatol 1998; 57:302-306;
- (94)Rau R, Sander O, Schattenkirchner M et al. Monthly vs. Bimonthly dosing of Lenercept (TNRR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of a double-blind controlled phase II trial [abstract]. Arthritis Rheum 1996; 39(Suppl):S243
- (95)Sander O und Rau R: Therapie der refraktären chronischen Polyarthritis mit Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor-Fusionsproteinen (TNFR-55-IgG1) - Langzeitbeobachtung an 80 eigenen Patienten. ZRheumatol 1998; 57:307-11[Sonderdruck in der Anlage]
- (96)Fuchs D. Langzeitauswirkungen einer TNF-alpha inhibierenden Therapie bei Patienten mit florider chronischer Polyarthritis Dissertation Heinrich-Heine Universität 2008
- (97)Sander O; Herborn G; Rau R Tumor necrosis factor alpha (TNF) blockade enhances methotrexate (MTX) response in patients with rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. Arthritis Rheum. 1995; 38(Suppl):S266
- (98)EUROPEAN PATENT SPECIFICATION EP 0 914 157 B1
- (99)<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>
- (100) Elliott MJ; Maini RN; Feldmann M; Long-Fox A; Charles P; Bijl H; Woody JN Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344(8930): 1125-7
- (101) Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D, Roberts A, Kamen R. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7 [abstract]. Arthritis Rheum. 1998;41(Suppl):S57
- (102) Kaymakcalan Z, Haralambous S, Tracey D, Kamen R, Salfeld J, Kollias G. Prevention of polyarthritis in human TNF transgenic mice by D2E7: A fully human anti-human TNF monoclonal antibody [abstract]. Arthritis Rheum. 1998; 41(Suppl):S97
- (103) Den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi R, Kempeni J and Kupper H: A single dose, placebo controlled study on the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002; 29:2288-98 [Sonderdruck in der Anlage]

- (104) Rau R, Sander O, den Broeder A, et. al. Longterm efficacy and tolerability of multiple i.v. doses of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41(Suppl):S55
- (105) Rau R, Herborn G, Sander O, van der Putte LBA, et. al. Long-term treatment with the fully human anti-TNF antibody D2E7 slows radiographic disease progression in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999; 42(Suppl):S400
- (106) Schattenkirchner M, Krüger K, Sander O et al.: Efficacy and tolerability of weekly subcutaneous injections of the full human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(Suppl):S57
- (107) Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(10):1872-1885
- (108) Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther.* 2020; 37(1):364-380
- (109) Joosten LAB, Helsen MMA, van de Loo FAJ, van den Berg WB Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF α , anti-IL-1 and IL1-ra. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:797-809
- (110) Rau R, Sander O und Musikic P: Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. *ZRheumatol* 1998; 57:312-9 [Sonderdruck in der Anlage]
- (111) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardieri C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:729–740
- (112) Rau R, Sander O und Wassenberg S: Erosion healing in rheumatoid arthritis after anakinra treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:671-3
- (113) Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(12):2196-2204.
- (114) Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(11):2838-2846

- (115) Niehues T und Sander O. Autoinflammatorische Erkrankungen. In Rheumatologie: Diagnostik – Klinik – Therapie. Hrsg. Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J. 6. Vollst. Überarbeitete Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart 2015 S. 201-207
- (116) Richter B, Sander O, Zink A, et al. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis IQWiG-Berichte – Nr. 180 A10-01 1.0 28.06.2013 [Ausschnitt in der Anlage]
- (117) Sander O. Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern „Mortalität / Safety – Benefit – Relation“ Z Rheumatol. 2010; 69:788-794 [Sonderdruck in der Anlage]
- (118) Lunt M, Watson KD, Dixon WG et al. No evidence of association between anti-TNF treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2010; 62(11): 3145–3153.
- (119) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2010; 69:1086–1091
- (120) Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66:670–675
- (121) Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis. 2007; 66:880–885
- (122) Zink A, Manger B, Kaufmann J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections Ann Rheum Dis. 2014;73:1673–1676
- (123) Zink A, Listing J, Kary S, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. Ann Rheum Dis. 2005; 64(9):1274-1279.
- (124) Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. Rheumatology (Oxford). 2002; 41(12):1346-1356.
- (125) Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31(4 Suppl 78):S14-S18
- (126) Sander O. Rheumatoide Arthritis – T2T (treat to target). Klinikarzt 2015; 44(11):520-524
- (127) Sander O. Tocilizumab. Internistische Praxis 2010; 50:609-612
- (128) Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019; 78(11):1454-1462

- (129) Strand V, Pope J, Tundia N, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):272
- (130) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699
- (131) Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):744-75
- (132) Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, et al. Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016 *Z Rheumatol.* 2017;76:195–207
- (133) van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review *Ann Rheum Dis* 2014;73:861-870
- (134) van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts *Ann Rheum Dis.* 2015;74:806-812
- (135) van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH, Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *British J Rheumatol.* 1995;34(Suppl 2):87-90
- (136) Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: Rationale and current approach. *J Rheumatol.* 1998;53(Suppl):13-9
- (137) Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1771-4.
- (138) O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: A window of opportunity? *Arthritis Rheum.* 2002; 46:283-5
- (139) Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the eular recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-59
- (140) Schneider M, Baseler G, Funken O, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis *Z Rheumatol.* 2020; Sonderheft 1
- (141) Benesova K, · Lorenz H-M, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, Schneider M, et al. Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? *Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland.* *Z Rheumatol.* 2019; 78:722–742 [Sonderdruck in der Anlage]

- (142) Sander O, Chehab G, Richter J, Pongratz G, Acar H, Ostendorf BC, Fischer-Betz R, Brinks R, Schneider M Vorteil einer sehr frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei rheumatoider Arthritis. German Medical Science - Meetings (GM03) 2018 DOI:10.3205/18dgrh144
- (143) Oliver S, Bosworth A, Airoidi M, Bunyan H, Callum A, Dixon J, Home D, Lax I, O'Brien A, Redmond A, Ryan S, Scott DG, Steuer A, Tanner L. Exploring the healthcare journey of patients with rheumatoid arthritis: a mapping project - implications for practice. *Musculoskeletal Care* 2008;6(4):247-66
- (144) Pelaez I, Infante C, Quintana R. Help-seeking trajectory in patients with rheumatoid arthritis *Clin Rheumatol.* 2015; 34:17-28;
- (145) Sheppard J, Kumar K, Buckley CD, Shaw KL, Raza K. 'I just thought it was normal aches and pains': a qualitative study of decision-making processes in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(10):1577-82
- (146) Simons G, Mallen CD, Kumar K, Stack RJ, Raza K. A qualitative investigation of the barriers to help-seeking among members of the public presented with symptoms of new-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015; 42(4):585-92
- (147) Stack RJ, Llewellyn Z, Deighton C, Kiely P, Mallen CD, Raza K. General practitioners' perspectives on campaigns to promote rapid help-seeking behaviour at the onset of rheumatoid arthritis. *Scand J Prim Health Care.* 2014; 32(1):37-43
- (148) Townsend A, Adam P, Cox SM, Li LC. Everyday ethics and help-seeking in early rheumatoid arthritis. *Chronic Illn.* 2010; 6(3):171-82
- (149) van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(12):3537-46
- (150) Sander O, Korfmacher W, Ostendorf B, Schneider M. Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr. *Z Rheumatol.* 2018; 77(4):300-308. [Sonderdruck in Anlage]
- (151) van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(12):3537–3546
- (152) Riemekasten G, Aringer M, Baerwald CGO, et al. Rheumatologie – Integration in die studentische Ausbildung (RISA) *Z Rheumatol.* 2016; 75:493–501
- (153) Sander O, Schmidt R, Rehkämper G, Lögters T, Zilkens C, Schneider M. Interprofessional education as part of becoming a doctor or physiotherapist in a competency-based curriculum. Interprofessionelle Ausbildung auf dem Weg zum Arzt und Physiotherapeuten in einem

- kompetenzorientierten Curriculum. *GMS Journal for Medical Education* 2016; 33(2), ISSN 2366-5017 [Sonderdruck in Anlage]
- (154) Sander O, Pongratz G, Chehab G, Kacabia N, Sengewein R und Schneider M Run-in Sprechstunden in der Rheumatologie D-KUR: Düsseldorfer Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma *Rheuma Management* 2018; 10(6) 30-32 [Sonderdruck in Anlage]
- (155) Niemantsverdriet E, Dougados M, Combe B, van der Helm-van Mil AHM Referring early arthritis patients within 6 weeks versus 12 weeks after symptom onset: an observational cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(6):e332-e338 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30061-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30061-8)
- (156) Lund Hetland M, Haavardsholm E, Rudin A, ..., NORD-STAR Study Group. A Multicenter Randomized Study in Early Rheumatoid Arthritis to Compare Active Conventional Therapy versus Three Biological Treatments: 24 Week Efficacy and Safety Results of the NORD-STAR Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-multicenter-randomized-study-in-early-rheumatoid-arthritis-to-compare-active-conventional-therapy-versus-three-biological-treatments-24-week-efficacy-and-safety-results-of-the-nord-star-trial/>
- (157) Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443-448.
- (158) Burmester GR. Rheumatology 4.0: big data, wearables and diagnosis by computer. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7):963-965
- (159) Hess EV, Luggen ME. Remodeling the pyramid--a concept whose time has not yet come. *J Rheumatol.* 1989; 16(9):1175-1176

13. Erklärung zur Druckgenehmigung

Das Copyright der Publikationen im *Bundesgesundheitsblatt* und im *GMS Journal for Medical Education* liegt beim Autor.

Für die Publikationen in der *Zeitschrift für Rheumatologie* besteht eine im Autorenvertrag zugestandene Nutzung gemäß Auskunft durch SpringerNature.

Für die Publikation in *Annals of the Rheumatic Diseases* besteht eine im Autorenvertrag zugestandene Nutzung gemäß Auskunft des BMJ Permissions Teams.

Für die Publikationen in *British Journal of Rheumatology* besteht eine zugestandene Nutzung durch die British Society of Rheumatology/OUP.

Für die Publikation in *Rheumamanagement* wurde die Genehmigung durch den Herausgeber persönlich erteilt.

Für die Publikationen in dem *Journal of Rheumatology* wurde die Genehmigung für die Nutzung durch die The Journal of Rheumatology Publishing Co Ltd. erteilt.

Für die Publikation in Drug Development Research wurde die Genehmigung für die Nutzung durch die Wiley Company erteilt.

Für den IQWiG Bericht wurde der Link zur öffentlich zugänglichen Publikation eingefügt.

14. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich in über 25 Jahren wissenschaftlicher Tätigkeit für die Rheumatologie unterstützt, gefördert, motiviert, begleitet, inspiriert, toleriert oder kritisiert haben. Insbesondere möchte ich Rolf Rau danken, der bei mir früh das Interesse an mehr als nur rheumatologischer Routineversorgung geweckt hat, gelehrt hat, dass man oft gegen den Strom schwimmen muss und Beharrlichkeit und Fleiß letztendlich belohnt werden. Matthias Schneider hat es geschafft, mir den Freiraum zu schaffen und in mir die Motivation zu wecken Visionen zu haben und sie umzusetzen. Beide haben sie viele und nachhaltige Verbesserungen für die Rheumatologie erreicht.

Der Weg ist das Ziel. Wenn das Ziel fern ist, ist der Weg lang.

... oder ...

Wenn du es eilig hast, geh langsam.

Beide werden Konfuzius (Chinesischer Philosoph, 551 v.Chr. - 479 v. Chr.) zugeschrieben

und wenn man beides befolgt dauert es auch mal über 25 Jahre

15. Sonderdrucke der zusammengefassten Publikationen

Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung
RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit Z Rheumatol. 2010 [42]

Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO
Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt 2020 [45]

Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid
arthritis. J Rheumatol 1997 [56]

Ist H15 Harzextrakt aus *Boswellia serrata*, "Weihrauch" eine sinnvolle Ergänzung zur etablierten
medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthritits? - Ergebnisse einer doppelblinden
Pilotstudie. Z. Rheumatol 1998 [63]

A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early
active and erosive rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1998 [73]

Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral
gold salt and methotrexate. Ann Rheum Dis 1999 [75]

Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs to Treat Rheumatoid Arthritis Drug
Development Research 2011 [76]

Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-
2081 (Lenercept): a double blind, placebo controlled dose finding study in rheumatoid arthritis. J
Rheumatol 2003 [90]

Therapie der refraktären chronischen Polyarthritits mit Tumornekrosefaktor alpha Rezeptor-Fusions-
proteinen (TNFR-55-IgG1) - Langzeitbeobachtung an 80 eigenen Patienten. Z Rheumatol 1998 [95]

A single dose, placebo controlled study on the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody
adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002 [103]

Behandlung der chronischen Polyarthritits mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-
Rezeptor-Antagonisten. Z Rheumatol 1998 [110]

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis
IQWiG-Berichte 2013 [116] https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf

Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern „Mortalität / Safety – Benefit – Relation“ Z
Rheumatol 2010 [117]

Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der
internistischen Rheumatologie? Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in
Deutschland. Z Rheumatol 2019 [141]

Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr. Z
Rheumatol 2018 [150]

Interprofessionelle Ausbildung auf dem Weg zum Arzt und Physiotherapeuten in einem
kompetenzorientierten Curriculum. GMS Journal for Medical Education 2016 [153]

Run-in Sprechstunden in der Rheumatologie D-KUR: Düsseldorfer Kampagne gegen
undiagnostiziertes Rheuma. Rheuma Management 2018 [154]

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim

J. Heinert · C. Iking-Konert · M. Blumenroth · O. Sander · J. Richter · M. Schneider
 Geschäftsstelle des Rheumazentrums Rhein-Ruhr e.V., Universitätsklinikum Düsseldorf

Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung

RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit

In Deutschland besteht nach wie vor eine gravierende Unterversorgung mit Rheumatologen. In einem Memorandum, das von der Kommission Versorgung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) im Juni 2008 veröffentlicht wurde, wird der Bedarf an Rheumatologen auf 2 pro 100.000 Erwachsene beziffert [1]. Dem stand nach Angaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) Ende 2006 eine Zahl von 0,86 internistischen Rheumatologen pro 100.000 Erwachsene gegenüber; das entspricht einem internistischen Rheumatologen pro 116.000 Erwachsene, wobei es sich hier wohl eher um eine hoch gegriffene Schätzung handelt [1].

Für Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die mit etwa 50% den höchsten Anteil an den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen stellen, hat diese offenkundige Mangelversorgung besonders schwerwiegende Folgen. Bei der RA kommt es bekanntlich zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung, die bei einem Großteil der Patienten innerhalb weniger Jahre zu einer signifikanten Funktionseinschränkung und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Nach heutigem Wissen ist es nur durch den frühzeitigen Einsatz von Basistherapeutika (DMARDs, „disease-modifying antirheumatic drugs“) möglich, diese ungünstige Prognose deutlich positiv zu beeinflussen. Wird eine Behandlung mit DMARDs innerhalb von 6 Monaten nach Einsetzen der ersten Krankheitssymptome begonnen, lässt sich das Risiko einer radiolo-

gisch fassbaren Progression der Gelenkzerstörung und eines Funktionsverlusts der betroffenen Gelenke halbieren [2, 3], die Chance einer Krankheitsremission um etwa das 3-Fache steigern [4] und die Mortalität auf dem Niveau der Gesamtbevölkerung halten [5].

Eine frühzeitige DMARD-Behandlung aller RA-Patienten innerhalb von 6, möglichst sogar innerhalb von 3 Monaten nach Krankheitsbeginn, wie sie in der aktuellen DGRh-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ gefordert wird [6], erscheint derzeit in Deutschland fernab der Realität. Zwar geht aus den Ergebnissen der Kerndokumentation der Rheumazentren hervor, dass sich seit 1993 die Zeitspanne vom Auftreten der Krankheitssymptome bis zum ersten Rheumatologenkontakt von 2 auf durchschnittlich 1,1 Jahre verkürzt hat [7], doch immer noch verstreicht für viele RA-Patienten das optimale Zeitfenster für den Beginn einer DMARD-Therapie („window of opportunity“) ungenutzt. Denn die Kerndokumentation zeigte auch, dass mehr als 2/3 der erstmals zu einem Rheumatologen überwiesenen Patienten zuvor in hausärztlicher Betreuung noch nicht mit einem DMARD behandelt worden waren; auch nach mehr als 2-jähriger Krankheitsdauer hatte fast die Hälfte der neu zugewiesenen Patienten in den vorausgegangen 12 Monaten keine DMARDs erhalten [7]. Den jüngst publizierten Ergebnissen einer Bevölkerungsstudie in Deutschland zufolge wird vor allem den seronegativen RA-Patienten

häufig eine adäquate DMARD-Therapie vorenthalten [8].

■ **Trotz der zweifellos erreichten Fortschritte dürfte eine flächendeckende adäquate fachrheumatologische Versorgung in absehbarer Zukunft kaum erreichbar sein.**

Wichtig bleibt deshalb die Suche nach neuen Ansätzen, um die Früherkennung der RA zu verbessern und die Latenzzeit bis zum Beginn einer DMARD-Therapie zu verkürzen. Ein interessantes Konzept in der öffentlichen Gesundheitsvorsorge besteht etwa darin, größere Populationen mittels Mailing-Aktionen anzusprechen (z. B. in den 1980er Jahren im Großraum Hannover; [14]) oder die Diagnostik den Patienten „nahe zu bringen“. Erfolgreiche Beispiele hierfür gab es bereits in den 1960er Jahren (Feldstudien in England; Kellgren 1956 [15]) oder aktueller mittels Mamma-Mobile zum Mammographie-Screening in ländlichen Gebieten oder die KV-Mobile zur Abschätzung des individuellen Infarkttrisikos.

Das Kooperative Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V. (RZRR) hat dieses Konzept aufgegriffen und einen zweckgemäß umgestalteten Früherkennungs- und Beratungsbus für Rheumakranke entwickelt. Dieser so genannte „RheumaCheck-Express“ wurde anschließend auf seiner Tour durch das Rhein-Ruhr-Gebiet wissenschaftlich begleitet und hinsichtlich seiner Eignung als Früherkennungsins-

Originalien

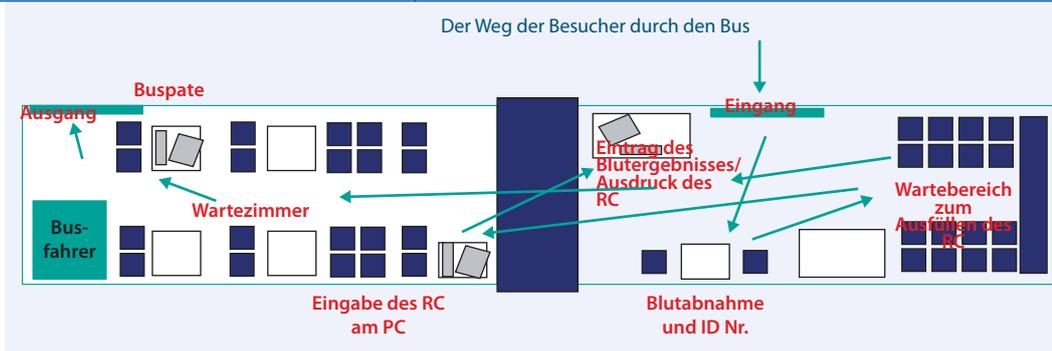


Abb. 1 ◀ Ablauf des Screenings im RheumaCheck-Express (RC RheumaCheck-Fragebogen)

trument für entzündlich-rheumatische Erkrankungen evaluiert. Die Ergebnisse dieses Pilotprojekts werden im Folgenden dargestellt.

Methoden

In Deutschland gibt es aktuell 30 regionale Rheumazentren, welche sich in der Arbeitsgemeinschaft der regionalen kooperativen Rheumazentren (AGRZ) als Netzwerk zusammengeschlossen haben (<http://www.dgrh.de/rheumazentren.html>). Das ehrgeizige Ziel besteht in der Verbesserung der Versorgung der an rheumatischen Erkrankungen leidenden Patienten

- durch Förderung der Zusammenarbeit zwischen den rheumatologischen Einrichtungen und den nichtrheumatologischen Praxen/Kliniken,
- durch Information der Patienten und die Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen,
- durch Förderung der rheumatologischen Forschung und der Organisation der rheumatologischen Aus-, Fort- und Weiterbildung.

Das RZRR (<http://www.rz-rhein-ruhr.de>) entstand 2007 aus der Verbindung der kooperativen Rheumazentren Düsseldorf und Westliches Ruhrgebiet (Essen) als Zusammenschluss der niedergelassenen und klinisch tätigen internistischen und orthopädischen Rheumatologen der Region (19 rheumatologische Abteilungen in Kliniken, 29 niedergelassene Rheumatologen).

Das Projekt „RheumaCheck-Express“ stellt einen Versuch dar, die Bevölkerung für entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu sensibilisieren, solche Erkrankungen früher zu erkennen und bei

entsprechendem Verdacht die betreffenden Patienten zur raschen Konsultation eines Rheumatologen zu veranlassen. Der RheumaCheck-Express wurde vom 12. Oktober bis 17. November 2007 unter dem Motto „Frühe Erkennung – Frühe Diagnose – Frühe Therapie“ auf seine Tour durch 24 Städte des Rhein-Ruhr-Gebiets geschickt. Die Bevölkerung wurde über Ärzte und Medien über die Standorte und Verweilzeiten des Busses sowie das kostenlose Beratungs- und Untersuchungsangebot im Bus informiert. Teilnehmen konnten ohne Altersbegrenzung alle interessierten Personen, d. h. solche mit Gelenksbeschwerden, aber auch solche, die sich lediglich über entzündlich-rheumatische Erkrankungen informieren wollten. Um einer möglichst breiten Population den Zugang zum Info-Mobil zu ermöglichen, wurden keine Ausschlusskriterien vor dem Projekt definiert. Lediglich Personen mit einer bereits bekannten und diagnostizierten RA oder anderen chronisch entzündlichen Erkrankung wurden vom Screening ausgeschlossen und konnten sich lediglich informieren.

Das Projekt wurde durch das RZRR finanziert. Das RZRR wurde dabei durch einen „unrestricted grant“ der Roche Deutschland GmbH und durch eine Projektförderung der Arbeitsgemeinschaft Kooperativer Rheumazentren in der DGRh unterstützt. Die Buspaten (siehe „Danksagung“) ermöglichten das Projekt durch ihren kostenfreien Einsatz. Der rheumachec®-Blutschnelltest wurde kostenlos von der Firma Orgentec Diagnostika, Mainz, zur Verfügung gestellt. Das Projekt wurde bei der Ethikkommission der Universität Düsseldorf eingereicht und hat das Votum bekommen.

Das Screening im Bus selbst umfasste folgende Stationen (■ **Abb. 1**):

1. Nach Ausfüllen des Primärkontaktfragebogens und schriftlicher Zustimmung wurde bei Besuchern des Busses zunächst der Blutschnelltest rheumachec® auf Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen MCV (mutiertes citrulliniertes Vimentin) vorgenommen. Zur Durchführung des Tests wird ein Tropfen Kapillarblut auf einen Teststreifen gegeben und der Test mit dem Auftropfen einer Pufferlösung gestartet. Das Ergebnis liegt bereits nach 15 Minuten vor. MCV-Antikörper gelten als neuartiger Screening-Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität für eine frühe RA und mit prognostischer Relevanz für den klinisch-radiologischen Verlauf der Erkrankung [9, 10].
2. Anschließend füllten die Besucher den RheumaCheck-Fragebogen aus, der direkt computergestützt ausgewertet wurde. Der RheumaCheck wurde in seiner ursprünglichen Form mit 30 Fragen am Rheumazentrum Düsseldorf entwickelt. Er basiert auf dem CSQ („Connective Tissue Disease Screening Questionnaire“) und dient der Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen einschließlich RA, systemischem Lupus erythematoses (SLE), systemischer Sklerodermie (PSS), Dermato- und Polymyositis (DM/PM), Sjögren-Syndrom, Raynaud-Syndrom und Mischkollagenose („mixed connective tissue disease“, MCTD; [11]). Der an deutschen Patienten evaluierte Fragebogen kann das Risiko eines Patienten, an einer der genannten Erkrankungen zu leiden, mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 80% ermitteln [11]. Eine degenerative Gelenkerkrankung oder ei-

ne Erkrankung aus der Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) kann vom RheumaCheck nicht gesichert werden. Das RheumaCheck-Screening fällt positiv aus, wenn ein Score von mindestens 3 Punkten erreicht wird. Zusätzlich zu den 40 Fragen des erweiterten RheumaCheck, die alle mit Ja oder Nein zu beantworten sind, konnten die Besucher im Bus Angaben zu Dauer und Behandlung ihrer Beschwerden, zu Krankenhausaufenthalten und behandelnden Ärzten, zu Rauchverhalten und Kenntnisstand bezüglich der Behandelbarkeit von Rheuma machen. Weiterhin konnten sie ihren allgemeinen Gesundheitszustand, eventuell vorliegende Müdigkeit/Erschöpfung, Schmerzen und Schlafstörungen auf jeweils 10-stufigen Skalen bewerten und freiwillige Angaben zu ihren persönlichen Daten wie Name, Adresse, Geschlecht, Geburtsjahr, Körpergröße und Gewicht machen.

3. Besucher mit positiven Ergebnissen bei der Blutuntersuchung und/oder im Fragebogen, oder die aufgrund vorliegender Beschwerden den Wunsch äußerten, wurden durch einen im Bus anwesenden Rheumatologen („Buspaten“) nochmals anamnestisch befragt und einer orientierenden körperlichen Untersuchung (u. a. an den ohne Entkleiden zugänglichen Gelenken) unterzogen. Als Buspaten stellten sich an den jeweiligen Standorten Rheumatologen aus örtlichen Praxen und Kliniken zur Verfügung. Ergab sich hier der Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung wurde dem Besucher ein Termin innerhalb der nächsten 14 Tage in einer rheumatologischen Praxis/Klinik zur diagnostischen Abklärung angeboten. Außerdem wurde Besuchern mit positivem MCV-Antikörpertest die Gelegenheit gegeben, das Ergebnis mit einem ELISA überprüfen zu lassen.

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2010 · 69:743–748 DOI 10.1007/s00393-010-0653-x
© Springer-Verlag 2010

J. Heinert · C. Iking-Konert · M. Blumenroth · O. Sander · J. Richter · M. Schneider
Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung. RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit

Zusammenfassung

Die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen für Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betonen die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnose und Therapie mit Basistherapeutika. Diese Vorgaben werden aber auch in Deutschland häufig noch nicht umgesetzt. Dies veranlasste das Kooperative Rheumazentrum Rhein-Ruhr, einen Screening-Bus zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (ERE) zu entwickeln und auf eine 5-wöchige Tour durch zahlreiche Städte der Region zu schicken. Besucher des Busses füllten den RheumaCheck-Fragebogen aus und konnten sich einem Blutschnelltest auf Rheumafaktoren und Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV) unterziehen. Bei positivem Testergebnis oder auf eigenen Wunsch

bei Beschwerden konnten die Besucher von einem Rheumatologen im Bus orientierend untersucht werden. Von den insgesamt 2691 Besuchern des Busses (73% Frauen, Durchschnittsalter 62 Jahre) konsultierten 1330 den Rheumatologen im Bus. Die Verdachtsdiagnose einer ERE wurde bei 319 Besuchern gestellt, und dieser Verdacht bestätigte sich bei 104 von 172 Screening-Teilnehmern, die anschließend eine rheumatologische Praxis aufsuchten. In 54 Fällen (2,1% aller Besucher) wurde eine RA diagnostiziert.

Schlüsselwörter

Screening · Rheumatoide Arthritis · Entzündlich-rheumatische Erkrankungen · MCV-Antikörper · RheumaCheck-Fragebogen

Novel approach for the early detection of inflammatory rheumatic diseases in the population using a mobile screening unit

Abstract

Current evidence-based guidelines for patients with rheumatoid arthritis (RA) emphasize the need for early diagnosis and treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. However, these recommendations have not been implemented universally in Germany. This prompted the German Cooperative Rheumatology Group Rhine-Ruhr to devise a screening programme for inflammatory rheumatic diseases (IRD) using a specially equipped bus, which was sent on a 5-week tour of a series of local towns. Visitors were asked to fill out a questionnaire (RheumaCheck) and to undergo a blood test for rheumatoid factor and anti-mutated citrullinated vimentin antibodies. In the case of positive

test results or on request due to symptoms, visitors could undergo targeted examination on the bus by a rheumatologist. Of the 2691 people who visited the bus (73% females, average age 62 years), 1330 consulted the rheumatologist. IRD was suspected in 319 attendees and confirmed in 104 of 172 screening participants, who went on to attend a rheumatological practice. RA was diagnosed in a total of 54 cases (2.1% of all visitors).

Keywords

Screening · Rheumatoid arthritis · Inflammatory rheumatic diseases · Anti-MCV antibodies · RheumaCheck questionnaire

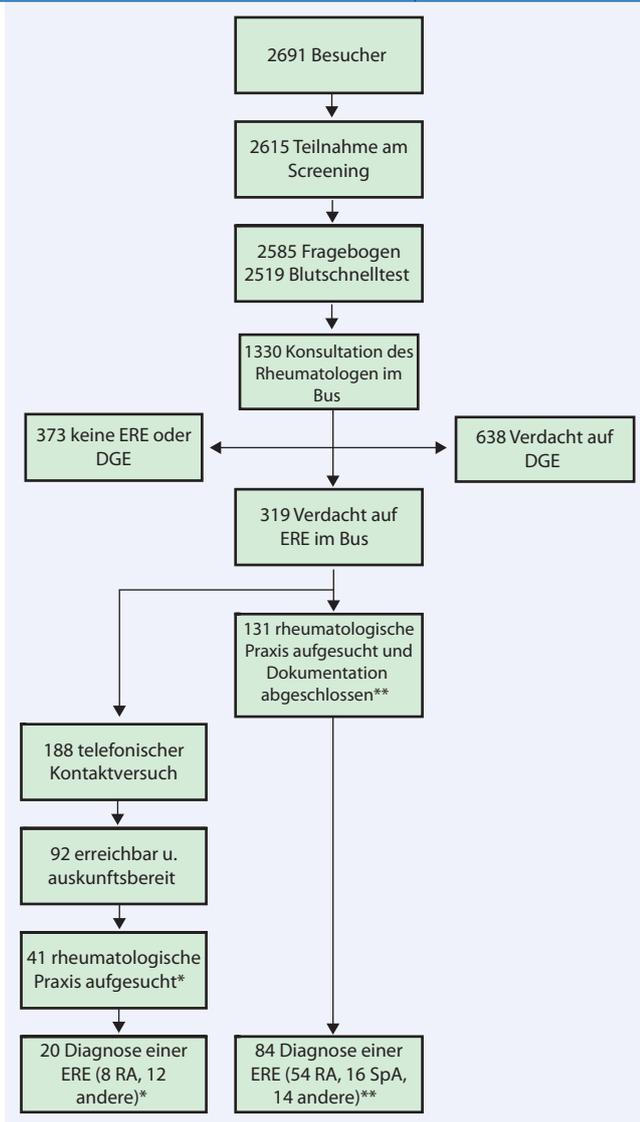


Abb. 2 ◀ Flussdiagramm der Screening-Ergebnisse, die während der 5-wöchigen Tour des RheumaCheck-Express in Städten der Rhein-Ruhr-Region erhoben wurden (*DGE* degenerative Gelenkerkrankung, *ERE* entzündlich-rheumatische Erkrankung, *RA* rheumatoide Arthritis, *SpA* Spondyloarthritis; * diese Zahlen beruhen nur auf den Angaben der Besucher am Telefon; ** diese Zahlen beruhen auf den Angaben der teilnehmenden Praxen nach Konsultation der Besucher)

Ergebnisse

„Untersuchtes Kollektiv“ während der RheumaCheck-Tour

Während der einmonatigen Tour des RheumaCheck-Express wurde der Bus von 2691 Interessenten (pro Tag im Mittel 84, Spanne 31–167) aufgesucht. Die Mehrzahl der Besucher war weiblich (73,1%), über 60 Jahre alt (60,6%, Spanne 2–89 Jahre) und gab Beschwerden am Bewegungsapparat an (78,6%). Die Dauer der Gelenksbeschwerden lag bei 4,4% der Besucher unter 6 Wochen, bei 6% unter 6 Monaten, bei 10,5% unter 2 Jahren und bei 56,8% bei über 2 Jahren. Unter den von den Besuchern selbst genannten oder vermuteten Diagnosen überwogen „Arthrose der kleinen Gelenke“ (22,5%), „Arthrose

der großen Gelenke“ (21,3%) und „andere degenerative Erkrankungen“ (14,5%). 26,0% der Besucher gaben an, nahe Verwandte mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung zu haben.

2585 (98,85%) der insgesamt 2615 Besucher des RheumaCheck-Express ließen sich dem Rheuma-Screening unterziehen, und von ihnen stellten sich 1330 (50,9%) aufgrund eines positiven Befundes im Fragebogen und/oder im Blutschnelltest oder auf eigenen Wunsch (bei klinischen Beschwerden) dem Rheumatologen im Bus vor. Der RheumaCheck fiel bei 142 dieser 1330 Teilnehmer positiv aus. Bei 850 Teilnehmern wurden im Blutschnelltest positiver RF und bei 218 Antikörper gegen MCV nachgewiesen. Die Konsultation führte bei 319 Besuchern (23,9%) zum Verdacht auf eine entzünd-

lich-rheumatische Erkrankung (darunter 175 RA, 94 SpA und 18 Kollagenosen). Bei 638 Besuchern (48,0%) wurde eine degenerative Erkrankung vermutet, und in 373 Fällen (28,1%) fand der Rheumatologe im Bus keine Hinweise für das Vorliegen einer Gelenkerkrankung.

Von 319 Screening-Teilnehmern haben 131 nach Abschluss der RheumaCheck-Express-Tour eigenständig den Termin in der rheumatologischen Praxis wahrgenommen, und die Praxen haben das Ergebnis des Besuchs zur Auswertung übermittelt. Durch die rheumatologische Untersuchung in der Praxis bestätigte sich der Verdacht letztendlich bei 84 (64%) dieser 131 Patienten; das entspricht 3,2% aller 2615 Teilnehmer des Screenings im Rheumabus. Häufigste Abschlussdiagnose durch den Rheumatologen in der Praxis war eine RA ($n=54$), gefolgt von SpA ($n=16$), Raynaud-Syndrom ($n=4$), Sjögren-Syndrom ($n=2$), systemischem Lupus erythematosus ($n=1$) und Sklerodermie ($n=2$); bei 5 Patienten wurde keine exakte Diagnose genannt. Die primäre Verdachtsdiagnose im Bus und die letztlich gestellte Abschlussdiagnose in der Praxis stimmten bei 78 (93%) der 84 Patienten überein.

Die restlichen 188 Screening-Teilnehmer, von denen keine Ergebnisse der Nachuntersuchung vorlagen, wurden nachträglich telefonisch kontaktiert; von ihnen waren 92 erreichbar und/oder auskunftsbereit. 41 hiervon hatten sich auch, wie empfohlen, bei einem Rheumatologen vorgestellt, und 20 gaben von sich aus an, dass bei ihnen eine entzündlich-rheumatische Erkrankung diagnostiziert wurde (darunter 8 RA). Damit wurden insgesamt 172 Teilnehmer in der rheumatologischen Praxis nachuntersucht, und die Gesamtzahl der durch das Screening neu gestellten Diagnosen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung erhöhte sich auf bis zu 104 (3,9% aller 2615 Screening-Teilnehmer; ■ **Abb. 2**).

Ergebnisse des RheumaCheck-Fragebogens

Der RheumaCheck-Fragebogen führte bei insgesamt 313 (12%) der 2585 Busbesucher zu einem positiven Ergebnis. Von den 68 Patienten, bei denen letztendlich

in der Praxis eine entzündlich-rheumatische Erkrankung (ohne Berücksichtigung von SpA) diagnostiziert wurde, hatten 24 (35%) ein positives und 44 (65%) ein negatives RheumaCheck-Ergebnis. Dagegen hatten von den 104 Patienten ohne eine entzündlich-rheumatischen Erkrankung 29 (28%) ein positives und 75 (72%) ein negatives RheumaCheck-Ergebnis; das entspricht einer diagnostischen Sensitivität des RheumaCheck-Fragebogens von 35% und einer Spezifität von 72%.

Ergebnisse des Blutschnelltests rheumachec®

Insgesamt unterzogen sich 2519 Besucher des Busses dem rheumachec®-Bluttest. Von ihnen erwiesen sich 1138 (45,2%) als RF-positiv und 258 (10,2%) als MCV-Antikörper-positiv; 240 (9,5%) der Teilnehmer waren positiv für beide Rheumamarker und 1363 (54,1%) negativ für beide Marker. Von den 54 Teilnehmern, bei denen später die Diagnose einer RA in der Praxis gesichert wurde, waren 91% RF-positiv, 61% MCV-Antikörper-positiv, 59% positiv für beide Marker und 7% negativ für beide Marker. Damit betragen Sensitivität und Spezifität von RF 91% und 26% und von MCV-Antikörpern 61% und 60%. Die parallele Auswertung beider Testergebnisse erhöhte die Sensitivität auf 93%.

Diskussion

Mit dem vom RZRR entwickelten Konzept des RheumaCheck-Express wurde im Großraum Rhein-Ruhr erstmals der Versuch unternommen, durch eine bevölkerungsnahen Screening-Aktion entzündlich-rheumatische Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren bzw. bei Verdacht auf eine solche Erkrankung den Patienten eine schnelle Überweisung und einen unkomplizierten Zugang zum Facharzt zu ermöglichen. In dem zeitlich und regional begrenzten Pilotprojekt wurde der Bus in 24 Städten des Rhein-Ruhr-Gebiets von 2691 meist älteren Personen aufgesucht; 1330 wurden vom im Bus anwesenden Rheumatologen („Buspaten“) befragt und kurz untersucht.

In der Kombination der beiden verwendeten Screening-Instrumente – Rheu-

maCheck-Fragebogen und Blutschnelltest rheumachec® – gelang es auf diese Weise, insgesamt 319 Patienten mit Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung zu selektieren und ihnen eine fachrheumatologische Abklärung nahezulegen. Schließt man die Ergebnisse der telefonischen Rückfragen mit ein, wurde diese Empfehlung in mindestens 172 Fällen befolgt und führte bei mindestens 104 Screening-Teilnehmern (3,9% aller Busbesucher) zur Bestätigung der Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung. In 62 (ärztlich dokumentiert in 54) Fällen wurde eine RA neu diagnostiziert. Das entspricht einem Anteil von 2,4% (2,1% aller Screening-Teilnehmer und beträgt mehr als das Doppelte der RA-Prävalenz in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung, die auf etwa 0,5–1% beziffert wird [12, 13].

Diese Ergebnisse sind durchaus vielversprechend, wenngleich die Effizienz des Screenings in zukünftigen Einsätzen des RheumaCheck-Express durch eine Optimierung der Screening-Instrumente noch deutlich steigerungsfähig erscheint.

Zu klären ist, weshalb die Sensitivität des RheumaCheck-Fragebogens für die Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung mit nur 35% erheblich geringer war als in der Evaluationsstichprobe (78%); die Spezifität fiel dagegen mit 72% nur moderat gegenüber der Originaluntersuchung (80%) ab [11]. Zu der geringen Sensitivität könnten demographische Faktoren (mit) beigetragen haben, denn das Durchschnittsalter der Busbesucher war mit 62 Jahren um etwa 10 Jahre höher als in der Originaluntersuchung, und auch der Anteil von Frauen bei den Busbesuchern war mit 76% um etwa 3% größer als im Originalkollektiv. Bei der Evaluierung des Fragebogens hatten zwar weder Alter noch weibliches Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität, doch numerisch war durchaus eine geringere Sensitivität bei Patienten mit höherem Alter und bei Frauen erkennbar [11]. Möglicherweise tragen eine bestehende Sehschwäche bei älteren Menschen oder unzureichende Beherrschung der deutschen Sprache bei Personen mit Migrationshintergrund dazu bei, dass bestimmte Fragen nicht korrekt beantwortet werden. Durch persönliche Hilfestellung beim Ausfüllen des Fragebogens ließe sich

diese Fehlerquelle wahrscheinlich verringern; allerdings würde dies auch einen höheren Personaleinsatz im Screening-Bus erfordern. Eine klarere Formulierung mancher Fragen oder ergänzende Illustrationen wären möglicherweise ebenfalls hilfreich. Eine unabhängige Überprüfung der diagnostischen Treffsicherheit des RheumaCheck-Fragebogens und seiner Eignung als Screening-Instrument erscheint in jedem Fall sinnvoll.

Da sich die Diagnosestellung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankung größtenteils auf klinische Kriterien stützt, kommt dem Rheumatologen im RheumaCheck-Express trotz aller befragungs- und labortechnischen Hilfsmittel eine zentrale Rolle bei der Stellung der Verdachtsdiagnosen zu. Um die diagnostische Vorselektion der Busbesucher effektiver gestalten zu können, sollte daher über eine Verbesserung der ärztlichen Untersuchungsbedingungen im Bus nachgedacht werden – z. B. durch die Einrichtung eines geschlossenen Untersuchungsraumes, der eine körperliche Untersuchung am entkleideten Patienten ermöglicht. Weniger Zeitdruck bei der Untersuchung – im Durchschnitt standen dem Buspaten pro Besucher nur 5 Minuten zur Verfügung – könnte sich ebenfalls positiv auf die Zuverlässigkeit der Verdachtsdiagnosen auswirken und die Zahl der Überweisungen in die rheumatologische Praxis oder Klinik verringern.

Fazit für die Praxis

Angesichts der chronischen fachrheumatologischen Unterversorgung der deutschen Bevölkerung wurde erstmals ein mobiles Screening-Konzept in Gestalt des „RheumaCheck-Express“ erprobt, um die Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu verbessern. Die Erfahrungen in einem 5-wöchigen Testlauf mit Stationen des Busses in zahlreichen Städten des Rhein-Ruhr-Gebiets haben gezeigt, dass dieses Konzept grundsätzlich seinen Zweck erfüllt. Durch eine Optimierung der Screening-Instrumente und eine Verbesserung der räumlichen und personellen Ausstattung des Busses dürfte sich die Effektivität dieses Screening-Konzepts noch deutlich steigern lassen.

Korrespondenzadresse

Prof. M. Schneider

Geschäftsstelle des Rheumazentrums
Rhein-Ruhr e.V., Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40255 Düsseldorf
schneiderm@med.uni-duesseldorf.de

Danksagung. Wir danken allen Beteiligten und Helfern, die das Projekt ermöglicht haben. Für die finanzielle Unterstützung danken wir dem RZRR, der Roche Deutschland GmbH, der Arbeitsgemeinschaft Kooperativer Rheumazentren in der DGRh und Firma Orgentec Diagnostika, Mainz. Wir danken unseren Buspaten für Ihre Unterstützung: Frau Apel, Dr. S. Beer, Dr. A. Ehler, Dr. S. Ewerbeck, Dr. C. Fendler, Dr. R. Fischer-Betz, Herr Fischer-Kahle, Dr. A. Gäfgen, Dr. I. Gürtler, Prof. Dr. Hollenbeck, PD Dr. C. Iking-Konert, Dr. M. Jost, Dr. M. Klass, Dr. G. Kramer, Dr. H.E. Langer, Dr. W. Liman, Dr. K. Müller, PD Dr. B. Ostendorf, Dr. Th. Pauly, Dr. U. Pfeiffer, Dr. O. Sander, Prof. Dr. M. Schneider, Dr. C. Schweder, Dr. M. Sekura, Prof. Dr. C. Specker, Dr. S. Stojkovicz, Dr. M. Stoyanova-Scholz, Dr. S. Toussaint, Dr. L. Vinne-meier-Laubenthal, Dr. M.A. Vollmer, Dr. S. Wassenberg, Dr. R. Weier.

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

1. Kommission Versorgung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg) (2008) Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. <http://www.dgrh.de/memorandum.html> (Zugriff am 11.05.2009)
2. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM et al (2001) 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* 44:1033–1042
3. Mottonen T, Paimela L, Ahonen J et al (1996) Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the „sawtooth“ strategy. *Arthritis Rheum* 39:996–1005
4. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M et al (2002) Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46:894–898
5. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H et al (2002) Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 61:889–894
6. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H et al (2007) Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2. überarbeitete Aufl. Steinkopff, Darmstadt
7. Zink A, Huscher D, Schneider M (2006) Die Kerndokumentation der Rheumazentren – Bilanz nach 12 Jahren. *Z Rheumatol* 65:144–151
8. Westhoff G, Schneider M, Raspe H et al (2009) Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population – results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 48:650–657
9. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al (2008) Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 35:1002–1008
10. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al (2008) Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 58:36–45
11. Richter JG, Wessel E, Klimt R et al (2008) RheumaCheck – Entwicklung und Evaluation eines deutschsprachigen Rheuma-Screening Instruments. *Wien Klin Wochenschr* 120:103–111
12. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 58:15–25
13. Symmons D, Turner G, Webb R et al (2002) The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 41:793–800
14. Mau W, Wasmus A, Raspe HH (1992) Population epidemiologic evaluation of the Hannover Mobile Rheumatoid Health Service Kellgren 1956. *J Rheumatol* 51 (Suppl 1):81–86
15. Kellgren J, Lawrence J (1956) Rheumatoid arthritis in a population sample. *Ann Rheum Dis* 15:1

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:415–425
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03110-1>
 Online publiziert: 18. März 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Carsten Oliver Schmidt¹ · Klaus-Peter Günther² · Jens Goronzy² · Katinka Albrecht³ · Jean-François Chenot¹ · Johanna Callhoff³ · Adrian Richter¹ · Richard Kasch²⁹ · Wolfgang Ahrens⁵ · Heiko Becher⁶ · Klaus Berger⁷ · Hermann Brenner⁸ · Beate Fischer¹⁴ · Claus-Werner Franzke²² · Wolfgang Hoffmann¹ · Bernd Hollecsek⁹ · Lina Jaeschke¹⁹ · Carsten Jenning¹ · Karl-Heinz Jöckel¹⁰ · Rudolf Kaaks⁸ · Thomas Keil^{11,30,31} · Alexander Kluttig²³ · Gérard Krause¹² · Oliver Kuß¹³ · Michael Leitzmann¹⁴ · Wolfgang Lieb¹⁵ · Jakob Linseisen^{17,18} · Markus Löffler^{16,25} · Claudia Meinke-Franze¹ · Christa Meisinger^{17,18} · Karin B. Michels²² · Rafael Mikolajczyk²³ · Nadia Obi⁶ · Annette Peters¹⁸ · Tobias Pischon^{19,20,21,31,32} · Tamara Schikowski²⁴ · Sabine Schipf¹ · Christof Specker²⁵ · Henry Völzke¹ · Kerstin Wirkner^{16,26} · Angela Zink^{3,27} · Oliver Sander²⁸

Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03110-1>) enthalten.

Hintergrund

Muskuloskelettale Erkrankungen sind die häufigste Ursache von chronischem Schmerz und körperlichen Funktionseinschränkungen in der Bevölkerung und können die Lebensqualität gravierend einschränken [1–4]. Sie verursachen hohe Kosten im Gesundheitswesen und in der Volkswirtschaft. Aus diesen Gründen wurden muskuloskelettale Symptome und Erkrankungen in das Befragungs- und Untersuchungsprogramm der NAKO Gesundheitsstudie aufgenommen [5]. In einem Interview wurden Selbstangaben erhoben und es wurden klinische Untersuchungen zu Schmerzen und Schwellungen an den Finger-, Knie- und Hüftgelenken durchgeführt, die in bisherigen epidemio-

logischen Studien keine Entsprechung fanden.

Die muskuloskelettalen Erkrankungen lassen sich in vier zentrale Gruppen einteilen. Dies sind neben Rückenschmerzen die durch degenerative Veränderungen an den Gelenken gekennzeichnete Arthrose, die Osteoporose, deren charakteristisches Merkmal eine Abnahme der Knochendichte ist, sowie chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen. Zu allen gibt es umfassende epidemiologische Anknüpfungspunkte.

Global gesehen sind Rückenschmerzen einer der wichtigsten Gründe für Beeinträchtigungen in der Allgemeinbevölkerung [6, 7]. In einem deutschen Survey gaben ca. 70 % der erwachsenen Teilnehmenden an, im letzten Jahr Rückenschmerzen gehabt zu haben, rund 10 % berichteten von Rückenschmerzen, die mit relevanten Beeinträchtigungen einhergingen [8]. Bei rund 20 % der Bevölkerung traten chronische Rückenschmerzen auf [9]. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens ist es wichtig, zwischen Populationsepidemiologie und Versorgungsepidemiologie zu unterscheiden. Die Anzahl der Erwachsenen, die mit ihren Rückenbeschwerden im

Laufe eines Jahres laut AOK zu Patienten werden, ist mit 25 % gegenüber dem Anteil aller Betroffenen deutlich geringer [10]. Gleichzeitig sind Rückenschmerzen für das Gesundheitsversorgungssystem von hoher ökonomischer Bedeutung. Im Gegensatz zur Arthrose sind Rückenschmerzen mit Funktionsbeeinträchtigungen bei der berufstätigen Bevölkerung wesentlich verbreiteter [11].

Während Rückenschmerz primär durch eine subjektiv erlebte Symptomatik definiert ist, die vor allem bei geringen Beschwerden keinen Krankheitswert haben muss, ist die Situation für die anderen muskuloskelettalen Erkrankungen deutlich komplexer. Deren frühe Stadien können symptomfrei verlaufen und müssen den Betroffenen nicht bekannt sein. Überdies können neben Selbstangaben auch klinische oder radiologische Untersuchungen zur Erfassung der Erkrankung verwendet werden, wodurch sich sehr unterschiedliche Häufigkeiten ergeben können [12].

Prävalenzdaten zu Arthrosen in Deutschland liegen aus verschiedenen Gesundheitssurveys vor, etwa aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.

Instituts von 1997–1999 [13] und einer Befragung von ca. 24.000 Personen im Jahr 2014 im Rahmen der GEDA-Studie. Laut GEDA 2012 gaben insgesamt 28% der Frauen und 20% der Männer an, dass bei ihnen jemals eine Arthrose ärztlich diagnostiziert wurde [15]. Es werden mehr als 350.000 Hüft- und Knieendoprothesen jährlich wegen Gelenkverschleißes in Deutschland implantiert [16]. In DEGS1 wurde auch nach Gelenkschmerzen, unter anderem in den Fingergelenken, gefragt. Diese wurden bei gut 8% der untersuchten Frauen und 4% der Männer dokumentiert [17]. Die Prävalenzschätzung in DEGS1 differenziert nicht zwischen den verschiedenen Manifestationen einer Arthrose und beschränkt sich auf die berichtete Diagnose [18].

Bis zum Auftreten der ersten Fraktur ist die Osteoporose eine weitgehend asymptomatische Skeletterkrankung [19]. Daher sind Selbstangaben der Betroffenen nur von eingeschränktem epidemiologischen Wert zur Beurteilung der Verbreitung. Goldstandard zur Erfassung ist die Knochendichtemessung, die aber wegen der Strahlenexposition kaum in bevölkerungsbezogenen Studien eingesetzt werden kann [20]. Betroffen sind vor allem Frauen ab 50 Jahren. Überdies beeinflussen Alter, Komorbiditäten und Medikamente das Osteoporoserisiko [21]. Die Prävalenz in Deutschland wurde anhand von Abrechnungsdaten auf 24% bei Frauen und auf 6% bei Männern über 50 Jahren geschätzt [22], rund 50% hatten eine klinisch manifeste Fraktur. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Häufigkeit von Osteoporose auszugehen.

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind chronische Autoimmunerkrankungen. Bei unzureichender Krankheitskontrolle führen diese aufgrund der Entzündungsaktivität zu Schmerzen und Funktionsverlust am Bewegungsapparat, aber auch zu Gewebeschäden an zahlreichen Organen [23]. Diese können mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind seltener als degenerative oder stoffwechselbedingte muskuloskeletale Erkrankungen, jedoch wird geschätzt, dass etwa

2% der erwachsenen Bevölkerung an entzündlich-rheumatischen Krankheiten leiden [24]. Die Hände stellen den alleinigen Manifestationsort der Fingergelenksarthrosen und den wesentlichen Manifestationsort der rheumatoiden Arthritis dar. Letztere gilt als die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Es gibt wenige Häufigkeitsangaben aus Deutschland und diese variieren je nach Definition, Stichprobe und Verteilung [25]. Die bevölkerungsbezogene Erfassung gestaltet sich vor allem durch die niedrige Prävalenz problematisch.

Mit der vorliegenden Arbeit werden Häufigkeiten wichtiger muskuloskeletaler Symptome und Erkrankungen auf Basis von Daten der deutschen NAKO Gesundheitsstudie beschrieben. Dabei wird die Verteilung der Symptome und Erkrankungsgruppen nach Geschlecht und Alter betrachtet. Die Häufigkeiten werden vor dem Hintergrund weiterer bevölkerungsbezogener epidemiologischer Studien bewertet. Ein epidemiologisches Alleinstellungsmerkmal ist die Durchführung von klinischen Untersuchungen an den Händen, Knien und Hüften, deren Ergebnisse mit Fokus auf Schwellungen und Schmerzen dargestellt werden.

Methoden

Studiendesign

Die Daten wurden in der ersten Hälfte der Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie von März 2014 bis März 2017 in 18 Studienzentren erhoben. Eingeschlossen wurden über die lokalen Melderegister zufällig ausgewählte Erwachsene, die zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung 20 bis 69 Jahre alt waren. Weitere Voraussetzungen für die Teilnahme waren ein Wohnort im Einzugsgebiet des für das Studienzentrum verantwortlichen Einwohnermeldeamtes und ausreichende Deutschkenntnisse [26]. Die Ziehung der Stichprobe erfolgte alters- und geschlechtsstratifiziert (50% Männer/Frauen; dabei jeweils 10-Jahres-Altersgruppen: je 10% in den zwei unteren, je 26,6% in den übrigen 10-Jahres-Altersgruppen).

Nach Ausschluss von 10 Fällen ohne Altersangaben gingen Daten von

101.779 Studienteilnehmenden aus dem Interview der Basisuntersuchung (Level 1) in die Auswertungen ein. Die klinische Untersuchung der Hand und die Winkelstuhluntersuchung wurden im umfangreicheren Untersuchungsprogramm der sogenannten Level-2-Untersuchungen ($N=28.833$) als ein sogenanntes 1-aus-3-Modul bei 9943 Teilnehmenden durchgeführt. 1-aus-3-Modul bedeutet, dass die muskuloskeletale Untersuchung optional durchgeführt werden konnte, wenn in einem Studienzentrum ein besonderes Interesse an diesem Thema bestand.

Erhebungsinstrumente

Level-1-Basisuntersuchung: Interview

Das Interview wurde computerunterstützt an allen NAKO-Studienzentren identisch durchgeführt. Erfragt wurde, ob jemals eine der betreffenden muskuloskeletalen Erkrankungen diagnostiziert wurde sowie, bei einer positiven Antwort, deren Behandlung in den vergangenen 12 Monaten. Der Wortlaut der Fragen und Antworten ist in [Tab. 1](#) aufgeführt. Für Rückenschmerzen gab es keine Frage zur Behandlung in den vergangenen 12 Monaten.

Level-2-Zusatzuntersuchung: klinische Handuntersuchung und Winkelstuhl

Bei der Handuntersuchung brachte der Untersucher die Hand des sitzenden Teilnehmers in die richtige Position. Die Hand zeigte mit der Handfläche zum Fußboden (Pronation) und war in Höhe der zu untersuchenden Fingergrundgelenke in einem Winkel von etwa 50 Grad im Handgelenk gebeugt und an den Mittelgelenken gestreckt. Jedes Fingergrund- und Mittelgelenk wurde nacheinander mit Zeige- oder Mittelfinger der einen Hand des Untersuchers nach dorsal (oben) gedrückt und mit Zeigefinger und Daumen der anderen Hand palpirt. Wurden beim Abtasten der Gelenke Schwellungen und/oder Druckschmerz erkannt, so wurde dies für das betroffene Gelenk dokumentiert. Eine Gelenkschwellung wurde bei fluktuierender Flüssigkeit, die bei Druck

C. O. Schmidt · K.-P. Günther · J. Goronzy · K. Albrecht · J.-F. Chenot · J. Callhoff · A. Richter · R. Kasch · W. Ahrens · H. Becher · K. Berger · H. Brenner · B. Fischer · C.-W. Franzke · W. Hoffmann · B. Holleczeck · L. Jaeschke · C. Jennings · K.-H. Jöckel · R. Kaaks · T. Keil · A. Kluttig · G. Krause · O. Kuß · M. Leitzmann · W. Lieb · J. Linseisen · M. Löffler · C. Meinke-Franze · C. Meisinger · K. B. Michels · R. Mikolajczyk · N. Obi · A. Peters · T. Pischon · T. Schikowski · S. Schipf · C. Specker · H. Völzke · K. Wirkner · A. Zink · O. Sander

Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie

Zusammenfassung

Hintergrund. Muskuloskelettale Symptome und Erkrankungen sind in der Bevölkerung sehr weit verbreitet und verursachen hohe Kosten in Gesundheitswesen und Volkswirtschaft.

Ziel der Arbeit. Die Häufigkeit muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen aus den Bereichen Rückenschmerzen, Osteoporose, Arthrose und Arthritis wurde auf Basis von Daten der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie beschrieben.

Material und Methoden. Die Daten wurden in der ersten Hälfte der NAKO-Basiserhebung von März 2014 bis März 2017 bei Erwachsenen im Alter von 20–75 Jahren erhoben. In die Analysen gingen Daten von 101.779 Interviewteilnehmenden sowie von 9370 Teilnehmenden aus zwei

klinischen Untersuchungen ein. Mittels der klinischen Handuntersuchung wurden tastbar geschwollene Gelenke sowie auf Druck schmerzhaftige Gelenke identifiziert. Die Winkelstuhluntersuchung lieferte Daten zu Ruheschmerzen am Knie- und Hüftgelenk. Häufigkeiten wurden auf die deutsche Standardbevölkerung 2011 gewichtet.

Ergebnisse. In den Selbstberichten der Teilnehmenden im Interview wurden am häufigsten jemals diagnostizierte andauernde Rückenschmerzen (22,5%) und Arthrosen (20,6%) angegeben, seltener Osteoporose (2,9%) und rheumatoide Arthritis (1,9%). In der Handuntersuchung wurden bei 6,0% Schmerzen an mindestens einem Fingergelenk festgestellt. Laut Winkelstuhluntersuchung waren 8,2% von einem Ruheschmerz in

mindestens einem Knie betroffen sowie 5,1% an der Hüfte. Frauen berichteten insgesamt häufiger muskuloskelettale Erkrankungen und Symptome als Männer, der Anteil Betroffener nahm mit dem Alter deutlich zu.

Diskussion. Die Ergebnisse belegen die große Verbreitung vieler muskuloskelettaler Erkrankungen. Die berichtete Beschwerdelast ist mit Ergebnissen aus früheren bevölkerungsbezogenen Erhebungen vergleichbar.

Schlüsselwörter

Muskuloskelettale Erkrankungen · Rückenschmerz · Arthrose · Arthritis · Osteoporose · Allgemeinbevölkerung

Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC)

Abstract

Background. Musculoskeletal diseases and symptoms are very common in the general population. They lead to high healthcare costs and pose a significant burden to the national economy.

Objectives. Based on data from the population-based German National Cohort (GNC), frequencies of musculoskeletal symptoms and diseases are reported, including back pain, osteoporosis, osteoarthritis, and arthritis.

Materials and methods. Data were collected from March 2014 to March 2017 in adults aged 20–75 years during the first half of the baseline survey of the GNC. The sample comprised 101,779 interviewed subjects, including 9370 subjects who underwent clinical musculoskeletal examinations.

The interview included questions about specific musculoskeletal disorders. A clinical examination of the hand provided information about palpable swollen joints and pressure-sensitive joints. Resting pain of the knees and hips was also assessed by a clinical examination. Frequencies were standardized to the German standard population of the year 2011.

Results. Having ever been diagnosed with recurrent back pain (22.5%) or osteoarthritis (20.6%) were the most common complaints reported in the interview; osteoporosis (2.9%) and rheumatoid arthritis (1.9%) were stated more seldom. According to the hand examination, 6.0% of all participants experienced pain in at least one finger joint.

Resting pain was present in at least one knee among 8.2% and in at least one hip among 5.1% of the participants as assessed during the clinical examination. Women were more likely to report musculoskeletal disorders and symptoms than men. The proportion of adults affected by musculoskeletal diseases increased strongly with age.

Conclusion. Musculoskeletal disorders and symptoms occur frequently. The burden of complaints and diagnoses is comparable to previous population-based surveys.

Keywords

Musculoskeletal disorders · Back pain · Osteoarthritis · Arthritis · Osteoporosis · General population

von 3 bzw. 4 Seiten verschiebbar war, oder bei einer proliferativen Schwellung über dem Gelenkspalt angenommen, die bei Druck elastisch und verschiebbar war. Nicht als Schwellung zählte eine derbe, „knochenharte“, nicht verschiebbare Auftreibung des Knochens. Die Teilnehmenden wurden zuvor aufgefor-

dert, empfundene Schmerzen bei der Untersuchung zu äußern. Jede Gelenkuntersuchung endete mit der gezielten Frage, ob der Druck auf das Gelenk schmerzt. Als Druckschmerz wurde jede Form von Schmerzreaktion gewertet und diese für jedes Gelenk dokumentiert. Beispiele für Schmerzreaktionen

waren: spontane Schmerzäußerung, Angabe von Schmerz auf Befragen oder Fluchtreaktionen.

Bei der Winkelstuhluntersuchung wurde, nachdem die teilnehmende Person auf dem Winkelstuhl Platz genommen hatte, zunächst das Vorliegen von Ruheschmerzen an Knie und Hüftgelenk

Tab. 1 Analysierte Interviewfragen mit muskuloskeletalem Bezug der NAKO Gesundheitsstudie

Sektion: muskuloskeletale Erkrankungen	
<i>Fragentext</i>	<i>Antwortmöglichkeiten</i>
Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine der folgenden muskuloskelettalen Erkrankungen diagnostiziert?	Rückenschmerzen über 3 Monate oder länger, und zwar fast täglich Osteoporose Arthrose bzw. Gelenkverschleiß
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten 3 Monate oder länger fast täglich Rückenschmerzen und wenn Ja, wie stark waren diese ausgeprägt?	Nein, ich hatte keine andauernden Rückenschmerzen Ja, gering Ja, mäßig Ja, stark
Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen einer Osteoporose ärztlich behandelt?	Ja Nein
An welchem der folgenden Gelenke wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt Arthrose bzw. Verschleiß diagnostiziert?	Hüftgelenke Kniegelenke Fingergelenke Sonstiges Gelenk
Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen einer Arthrose der Hüftgelenke ärztlich behandelt?	Ja Nein
Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen einer Arthrose der Kniegelenke ärztlich behandelt?	Ja Nein
Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen einer Arthrose der Fingergelenke ärztlich behandelt?	Ja Nein
Sektion: seltene Erkrankungen	
<i>Fragentext</i>	<i>Antwortmöglichkeiten^a</i>
Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine oder mehrere der folgenden seltenen Erkrankungen diagnostiziert?	Rheumatoide Arthritis/Polyarthritis Morbus Bechterew/ankylosierende Spondylitis Systemischer Lupus erythematodes Sjögren-Syndrom
Wurden Sie wegen einer der von Ihnen genannten Erkrankungen in den letzten 12 Monaten ärztlich behandelt?	Rheumatoide Arthritis/Polyarthritis Morbus Bechterew/ankylosierende Spondylitis Systemischer Lupus erythematodes Sjögren-Syndrom

^aBei den Antwortmöglichkeiten zu seltenen Erkrankungen sind nur die berücksichtigten Kategorien aufgeführt

erfragt. Dann erfolgte die Untersuchung der passiven Hüft- und Kniebeweglichkeit als Hinweis auf eine mögliche Bewegungseinschränkung sowie auf knöchernen Anbauten oder Bewegungsreiben bei aktiver Bewegung am Kniegelenk. Ergebnisse zu letzteren Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da der Fokus dieses Papers auf muskuloskelettalen Diagnosen und Schmerzen bzw. Schwellungen liegt.

Den Untersuchungen liegen standardisierte Prozeduren (SOP) zugrunde, die Untersucher wurden geschult und an Gesunden und Patienten trainiert. Hierzu wurden sowohl zentrale Schulungen als auch Einweisungen am jeweiligen Zentrum durchgeführt. Mittels Intraklassenkorrelation berechnete Untersuchereinflüsse liegen für die einzelnen Items zu Schmerzen $\leq 0,01$ sowie für Schwellungen $\leq 0,04$, wobei ein niedrigerer Wert einen geringeren Untersuchereinfluss indiziert.

Auswertung

Die Beschreibung der Verteilung einzelner Variablen erfolgte mittels absoluter (N) und relativer Häufigkeiten (%). Wegen der stratifizierten Stichprobenziehung mit Untergewichtung der Studienteilnehmenden unter 40 Jahren wurden die Ergebnisse nach Geschlecht und Altersgruppe in 5-Jahres-Schritten auf die deutsche Standardbevölkerung 2011 standardisiert [27]. Die ungewichteten Ergebnisse sind im Online-Zusatzmaterial (Tab. S1, S2 und S3) zu finden; bei ihnen fallen die relativen Häufigkeiten entsprechend dem geringeren Ziehungsanteil der unter 40-Jährigen für die untersuchten Erkrankungen konsistent höher aus.

Die Assoziationen der Outcomes mit dem Alter wurden mittels fraktionaler Polynome modelliert, um potenziell nichtlineare Zusammenhänge besser zu beschreiben [28]. Zugelassen wurden für den Haupteffekt des Alters funktionale Formen mit bis zu 3 Freiheitsgraden, Potenzen wurden aus der Menge $[-2 -1(.5)1 2 3]$ ausgewählt. Ein Test zwischen unterschiedlichen funktionalen Formen fand auf Basis von Devianztests mit $p < 0,01$ statt. Die binären Endpunkte wurden mittels logistischer Regression modelliert, als Ergebnis sind in den Grafiken vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten angegeben. Prädiktoren waren Alter in Jahren, Geschlecht sowie ein Produktterm zwischen Alter (zentriert) und Geschlecht.

Für die Hand- und Winkelstuhluntersuchung wurden mehrere Ausschlusskriterien definiert. Eingeschlossen wurden nur Ergebnisse von Studienassistenten, die mindestens 30 Personen untersucht haben, um einen ausreichenden Trainingsstand sicherzustellen. Die Winkelstuhluntersuchung wurde von insgesamt 119 Untersuchern durchgeführt, davon untersuchten 56 mindestens 30 Teilnehmende. Nach Ausschluss der Studienassistenten mit wenigen Untersuchungen verblieben 8470 (94,9%) Teilnehmende für die weiteren Auswertungen. Bei der Handuntersuchung verblieben 57 von 122 Studienassistenten mit insgesamt 9155 (94,6%) untersuchten Teilnehmenden. Zudem wurde ein Untersucher

Tab. 2 Relative Häufigkeiten muskuloskelettaler Erkrankungen, alters- und geschlechtsstandardisiert, in der NAKO Gesundheitsstudie zur Halbzeit der Basiserhebung

		Gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
<i>Rückenschmerz</i>				
Jemals Rückenschmerz für 3 und mehr Monate		22,48	19,69	25,23
Rückenschmerzen ≥ 3 Monate in den letzten 12 Monaten	Gering	3,15	3,07	3,24
	Mäßig	7,03	5,55	8,48
	Stark	3,87	2,89	4,84
<i>Osteoporose</i>				
Osteoporose jemals diagnostizierte		2,89	1,38	4,39
Osteoporose in den letzten 12 Monaten behandelt		1,28	0,54	2,02
<i>Arthrose</i>				
Jemals Arthrose		20,55	17,42	23,64
Jemals Arthrose der Hüftgelenke		4,58	3,97	5,19
Jemals Arthrose der Hüftgelenke ärztlich behandelt		1,69	1,25	2,12
Jemals Arthrose der Kniegelenke		10,64	9,43	11,83
Jemals Arthrose der Kniegelenke ärztlich behandelt		3,53	2,83	4,22
Jemals Arthrose der Fingergelenke		5,88	2,68	9,04
Jemals Arthrose der Fingergelenke ärztlich behandelt		1,56	0,72	2,39
Jemals Arthrose der sonstige Gelenke		9,81	8,13	11,47
<i>Arthritiden</i>				
Rheumatoide Arthritis		1,85	1,08	2,62
Morbus Bechterew/ankylosierende Spondylitis		0,49	0,55	0,42
Systemischer Lupus erythematoses		0,14	0,05	0,23
Sjögren-Syndrom		0,07	0,01	0,13

Dargestellt sind auf die deutsche Standardbevölkerung 2011 gewichtete Prozente. Den standardisierten Prozentwerten liegen folgende Stichprobengrößen zugrunde: gesamt: $N = 101.779$; Männer: $N = 47.259$; Frauen: $N = 54.520$

Die Angaben zu den Häufigkeiten der Erkrankungen beziehen sich auf jemals ärztlich diagnostizierte Erkrankungen. Die Angaben zur ärztlichen Behandlung beziehen sich auf die letzten 12 Monate vor der Erhebung. Der Anteil fehlender Werte je Item liegt jeweils $< 1\%$ mit einer Anzahl zwischen $n = 311$ und $n = 895$

Tab. 3 Relative Häufigkeiten, alters- und geschlechtsstandardisiert, von Schmerzen und Schwellungen in den Fingergelenken. Daten der NAKO Gesundheitsstudie zur Halbzeit der Basiserhebung

	Gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
Schmerzen mindestens ein Fingergelenk an einer Hand	5,99	3,79	8,50
Schmerzen mindestens ein Fingergelenk linke Hand	4,03	2,43	5,87
Schmerzen mindestens ein Fingergelenk rechte Hand	4,23	2,34	6,39
≥ 2 Schwellungen an den Fingergelenken	2,40	1,46	3,48
≥ 2 Schwellungen an den Fingergelenken linke Hand	1,74	1,02	2,57
≥ 2 Schwellungen an den Fingergelenken rechte Hand	2,01	1,26	2,87

Dargestellt sind auf die deutsche Standardbevölkerung im Jahr 2011 gewichtete Prozente. Den standardisierten Prozentwerten liegen folgende Stichprobengrößen zugrunde: Handuntersuchung: gesamt: $N = 9076$; Männer: $N = 4480$; Frauen: $N = 4596$. Der Anteil fehlender Werte je Item liegt $< 0,2\%$

ausgeschlossen, bei dem im Rahmen der Qualitätssicherung mutmaßliche Falscheintragungen auffielen, begründet durch Serien von alternierenden, inhaltlich unmöglichen Ja-/Nein-Eintragungen. Sämtliche Datenwerte dieses Untersuchers ($n = 122$) wurden nicht berücksichtigt. Überdies wurden bei der Winkelstuhluntersuchung 80 Teilnehmende mit einem Körpergewicht über 130 kg ausgeschlossen, die entgegen der SOP-Anweisung untersucht wurden, obwohl der Winkelstuhl nicht für ein solches Übergewicht konzipiert ist. Bei 83 Teilnehmenden konnte keine vollständige Knie-, bei 95 Teilnehmenden keine Hüftuntersuchung stattfinden, was vor allem bei künstlichem Gelenkersatz der Fall war. Da sowohl die Knie- als auch die Hüftuntersuchung im Winkelstuhl stattfanden, wurden alle Teilnehmenden ausgeschlossen, bei denen mindestens ein Gelenk nicht untersucht werden konnte. Damit verblieben für die Analysen zum Winkelstuhl 8051 (90,2%) der 8928 Teilnehmenden, die das Modul begonnen hatten. Für die Handuntersuchung betrug die entsprechende Zahl 9076 (93,3%) von 9725 Teilnehmenden.

Alle Analysen wurden syntaxbasiert durchgeführt mit Stata 15 (Version 15.1, Stata Inc[®], College Station, TX, USA).

Ergebnisse

Stichprobenbeschreibung und Teilnahme an den Untersuchungen

Im Beobachtungszeitraum nahmen in den 18 bundesweit verteilten Studienzentren 54.520 Frauen (53,6%; Alter Mittelwert (M): 51,5 Jahre, Standardabweichung (SD): 12,35; Spannbreite 20–73 Jahre) und 47.259 Männer (46,4%; Alter M: 52,5 Jahre, SD: 12,32; Spannbreite 20–75 Jahre) am Interview (Level 1) der NAKO Gesundheitsstudie teil.

Die klinischen Untersuchungen an der Hand sowie an den Knien und Hüften wurden an insgesamt 11 Studienzentren angeboten. Von den 9370 Teilnehmenden, die nach den o. g. Ausschlüssen berücksichtigt wurden ($n = 7757$ nahmen an beiden Untersuchungen teil, 294 nur an der Winkelstuhluntersuchung, 1319

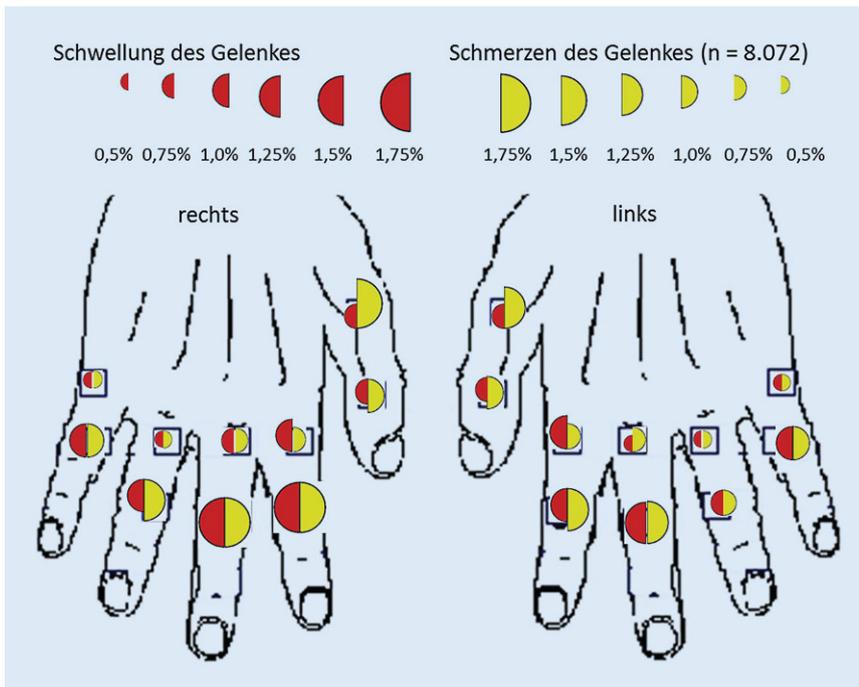


Abb. 1 ▲ Verteilung von Schmerzen und Schwellungen in den Fingergelenken auf Basis der klinischen Handuntersuchung. Dargestellt sind auf die deutsche Standardbevölkerung im Jahr 2011 gewichtete Wahrscheinlichkeiten. Daten der NAKO Gesundheitsstudie zur Halbzeit der Basiserhebung

nur an der Handuntersuchung), waren 4746 Frauen (50,4%; Alter M: 50,9 Jahre, SD: 11,9; Spannbreite 20–73 Jahre) und 4624 Männer (49,6%; Alter M: 51,4 Jahre, SD: 12,0; Spannbreite 20–72 Jahre).

Häufigkeit muskuloskelettaler Erkrankungen im Überblick

Auf der Grundlage der Selbstberichte der Teilnehmenden sind die jemals diagnostizierten andauernden Rückenschmerzen (22,5%) sowie Erkrankungen aus dem Bereich der Arthrosen (20,6%) am häufigsten (Tab. 2). Mit jeweils ca. 11% folgten die Arthrose der Kniegelenke (Gonarthrose) sowie die mäßigen bis starken Rückenschmerzen. Die Osteoporose trat seltener auf (2,9%).

Unter den jemals diagnostizierten Erkrankungen aus dem Formenkreis rheumatischer Erkrankungen wurde die rheumatoide Arthritis mit 1,9% am häufigsten genannt. Ein jemals diagnostizierter Morbus Bechterew, systemischer Lupus erythematodes oder ein Sjögren-Syndrom wurde jeweils von deutlich weniger als 1% der Teilnehmenden berichtet.

Die Handuntersuchung ergab bei 6,0% der Teilnehmenden Schmerzen an

mindestens einem Fingergelenk sowie bei 2,4% Schwellungen an mindestens zwei Gelenken (Tab. 3). Die Fingermittelgelenke waren konsistent häufiger von Schmerzen bzw. Schwellungen betroffen als die Fingergrundgelenke (Abb. 1). Die rechte Hand war stärker betroffen als die linke, vor allem am Zeige- und Mittelfinger.

In der Winkelstuhluntersuchung lag bei 8,2% ein Ruheschmerz in mindestens einem Knie vor (Tab. 4). Mindestens eine Hüfte war bei 5,1% von Ruheschmerzen betroffen.

Geschlechterverteilung und Alterswendigkeit

Frauen berichteten häufiger von muskuloskelettalen Erkrankungen als Männer mit Ausnahme von Morbus Bechterew, den Männer geringfügig häufiger angaben (Tab. 2). Die Häufigkeiten nahmen mit dem Alter zu (Abb. 2). Je nach Erkrankung bzw. Symptom fielen die Effekte von Alter und Geschlecht unterschiedlich stark aus. Hinsichtlich der Geschlechterunterschiede hoben sich die Osteoporose und die meisten entzündlichen Gelenkerkrankungen von

den Rückenschmerzen sowie den Arthrosen durch ein im Verhältnis deutlich häufigeres Vorkommen bei Frauen ab. Der Zusammenhang des Alters mit der Häufigkeit von Rückenschmerzen unterschied sich charakteristisch von dem der anderen Erkrankungen: Der stärkste Anstieg trat bei Rückenschmerzen im jüngeren Erwachsenenalter auf, während dies bei den anderen untersuchten Erkrankungen erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter ab der 5. Lebensdekade der Fall war. Das Ausgangsniveau der selbst berichteten diagnostizierten muskuloskelettalen Erkrankungen lag bei 20-Jährigen nahe bei 0%, mit Ausnahme andauernder Rückenschmerzen, bei denen das Ausgangsniveau bei rund 6% lag.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse legen eine hohe Beschwerdelast durch muskuloskelettale Erkrankungen und Symptome in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung nahe, insbesondere durch andauernde Rückenschmerzen und Arthrose. Die Beschwerdelast ist zu früheren bevölkerungsbezogenen Erhebungen überwiegend vergleichbar. Die berichteten Häufigkeiten können nicht als genaue Prävalenzschätzungen interpretiert werden, da dies weitere Analysen zu möglichem Selektionsbias durch das Sampling sowie zum Informationsbias erfordern würde.

Für die in der NAKO Gesundheitsstudie gewählte Operationalisierung zur Erfassung chronischer Rückenschmerzen ist der telefonische Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts von 2003 ein wichtiger Bezugspunkt [9]. Die Angaben in unserer Studie, jemals chronische Rückenschmerzen gehabt zu haben, liegen zwar etwas höher als im Telefonsurvey, bei dem 15,5% der Männer und 21,6% der Frauen chronische Rückenschmerzen angaben (NAKO: 19,7% bzw. 25,2%). Allerdings ist die Operationalisierung nicht identisch, was neben Stichprobenunterschieden zum beobachteten Unterschied beitragen kann. Gut vergleichbar mit Vorarbeiten ist, mit etwas über 10%, der Anteil der Teilnehmenden, die mäßige bis starke

Tab. 4 Relative Häufigkeiten, alters- und geschlechtsstandardisiert, von Ruheschmerz in Knie- und Hüftgelenken auf Basis der Winkelstuhluntersuchung. Daten der NAKO Gesundheitsstudie zur Halbzeit der Basiserhebung

	Gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
<i>Anteil der Teilnehmer mit Ruheschmerzen im Knie</i>			
Nur linkes Knie	5,24	4,73	5,82
Nur rechtes Knie	5,84	5,28	6,49
Nur ein Knie	5,41	5,33	5,48
Mindestens ein Knie	8,24	7,74	8,82
Beide Knie	2,83	2,26	3,49
<i>Anteil der Teilnehmer mit Ruheschmerz der Hüften</i>			
Nur linke Hüfte	3,23	2,52	4,04
Nur rechte Hüfte	3,43	2,56	4,44
Nur eine Hüfte	3,53	2,86	4,29
Mindestens eine Hüfte	5,10	3,97	6,39
Beide Hüften	1,57	1,11	2,10

Dargestellt sind auf die deutsche Standardbevölkerung 2011 gewichtete Prozen-te
Den standardisierten Prozentwerten liegen folgende Stichprobengrößen zugrunde: Winkelstuhl-untersuchung: gesamt: N = 8051; Männer: N = 3992; Frauen: N = 4059
Der Anteil fehlender Werte je Item liegt bei rund 2,75 %

Rückenschmerzen berichteten [29]. Die verbreitete Vermutung, dass Rückenschmerzen in der Bevölkerung ständig zunehmen, ist in den Jahren 1990 und 2003 mit Surveys aus Lübeck widerlegt worden [30]. Die Krankheitswertigkeit der berichteten Angaben zu Rückenschmerzen kann mit den vorliegenden Daten nur eingeschränkt bewertet werden. Dafür wären ergänzende Angaben zu Funktionsbeeinträchtigungen durch Rückenschmerzen notwendig gewesen.

Die Häufigkeit der behandelten Osteoporose steht im Einklang mit der GEDA-Gesundheitsstudie von 2013–2014, bei der die Daten ähnlich erhoben wurden [14]. Sie zeigen dieselben bekannten Zusammenhänge mit dem Alter sowie eine höhere Prävalenz bei Frauen. Laut Abrechnungsdaten erhalten ca. 2 % der Versicherten ab 50 Jahren eine Therapie wegen Osteoporose [22]. Für jegliche Datenquellen, die auf Basis von Selbstberichten oder Versorgungsdaten basieren, ist eine erhebliche Unterschätzung der Prävalenz wahrscheinlich, da eine Osteoporose lange Zeit symptomfrei verläuft. Selbst bei einer für Osteoporose typischen Fraktur wird die Diagnose häufig nicht gestellt und es wird vermutet, dass nur 20 % der Menschen mit Osteoporose behandelt werden [22].

Rund ein Fünftel der Teilnehmenden gab eine jemals diagnostizierte Arthrose

an. Damit ist die Häufigkeit vergleichbar mit Daten der GEDA-2012-Studie, bei der 28 % der Frauen und 20 % der Männer eine entsprechende Angabe machten (NAKO: 17,4 % bzw. 23,6 %). Gleichzeitig liegen die Werte leicht unterhalb einer Bevölkerungsstudie in Herne, im Rahmen derer insgesamt 27,4 % eine Arthrose im Rahmen von Selbstangaben berichteten [31]. Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen der anamnestischen Angabe diagnostizierter Arthrose sowie aktuell vorliegender Gelenkschmerzen in Interviews und der Dokumentation von Ruhe- bzw. Bewegungsschmerzen im Rahmen klinischer Untersuchungen. So ergaben Fragen in europäischen Surveys nach dem Vorliegen einer Hüftarthrose überwiegend eine geringere Häufigkeit (0,9–7,0 %; [32–37]) als die Frage nach aktuell vorliegenden Hüftschmerzen (7,4–28,5 %; [33, 36, 38–40]). Umgekehrt ergab sich in der Framingham-Studie bei 19,6 % der untersuchten Teilnehmenden eine radiologisch gesicherte Arthrose (Kellgren-Lawrence Score ≥ 2), obwohl nur 4,2 % von schmerzhaften Symptomen berichteten [12]. In unserer Kohorte liegen die Häufigkeiten bezüglich selbst berichteter Hüft- und Kniegelenksarthrose im Interview sowie von den entsprechenden Ruheschmerzen bei der Winkelstuhluntersuchung auf einem ähnlichen Niveau.

Vermutlich wird damit die tatsächliche Häufigkeit von Arthrose unterschätzt. Zukünftigen Auswertungen von Daten der NAKO Gesundheitsstudie wird unter Berücksichtigung der Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung eine hohe Bedeutung dabei zukommen, um die Ergebnisse der Selbstangaben und der klinischen Untersuchung besser einordnen zu können.

Die in dieser Studie ermittelte Häufigkeit der rheumatoiden Arthritis ist mit 1,9 % etwas niedriger als in DEGS1 (2008–2009), in der 2,5 % der 18- bis 79-Jährigen von einer ärztlich diagnostizierten rheumatoiden Arthritis berichteten [41]. Diese Quellen, die sich ausschließlich auf die selbst berichtete Diagnose beziehen, zeigen höhere Prävalenzen als eine regionale Befragung aus dem Jahr 1989 in Hannover, die 0,6–0,9 % ergab [42], sowie Abrechnungsdiagnosen, die im Bereich von 0,8–1,4 % lagen [25]. Ein möglicher Grund sind Unklarheiten hinsichtlich der Abgrenzung der Arthritis von der weitaus häufiger vorkommenden Arthrose. Eine höhere Prävalenz von über 4 % für Deutschland schätzt eine andere Studie [43] zur globalen Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. Dort wurden aber mit den ICD10-Codes M05–M06.9 und M08.0–M08.89 noch weitere Erkrankungen miterfasst, wie die in Deutschland häufig in Abrechnungen klassifizierte undifferenzierte Polyarthritiden (M06.9) und die juvenilen Arthritiden (M08).

Die dokumentierte Prävalenz des systemischen Lupus erythematodes ist mit 0,14 % höher und die des Sjögren-Syndroms mit 0,07 % niedriger als aufgrund bisheriger Daten erwartet, während die Geschlechterverteilung mit einer sehr deutlichen weiblichen Dominanz den Versorgungsdaten entspricht [24]. Die Häufigkeitsangaben zum systemischen Lupus erythematodes entsprechen eher Abrechnungsdaten von 2012 aus Großbritannien [44] als deutschen Abrechnungsdaten aus dem Jahre 2002 [45]. Hier könnten die häufigeren rein kutanen Verläufe zu einer Zunahme der Berichtshäufigkeit „Lupus“ führen. Da nicht nach primären und sekundären Formen des Sjögren-Syndroms gefragt wurde, ist die Einordnung schwierig,

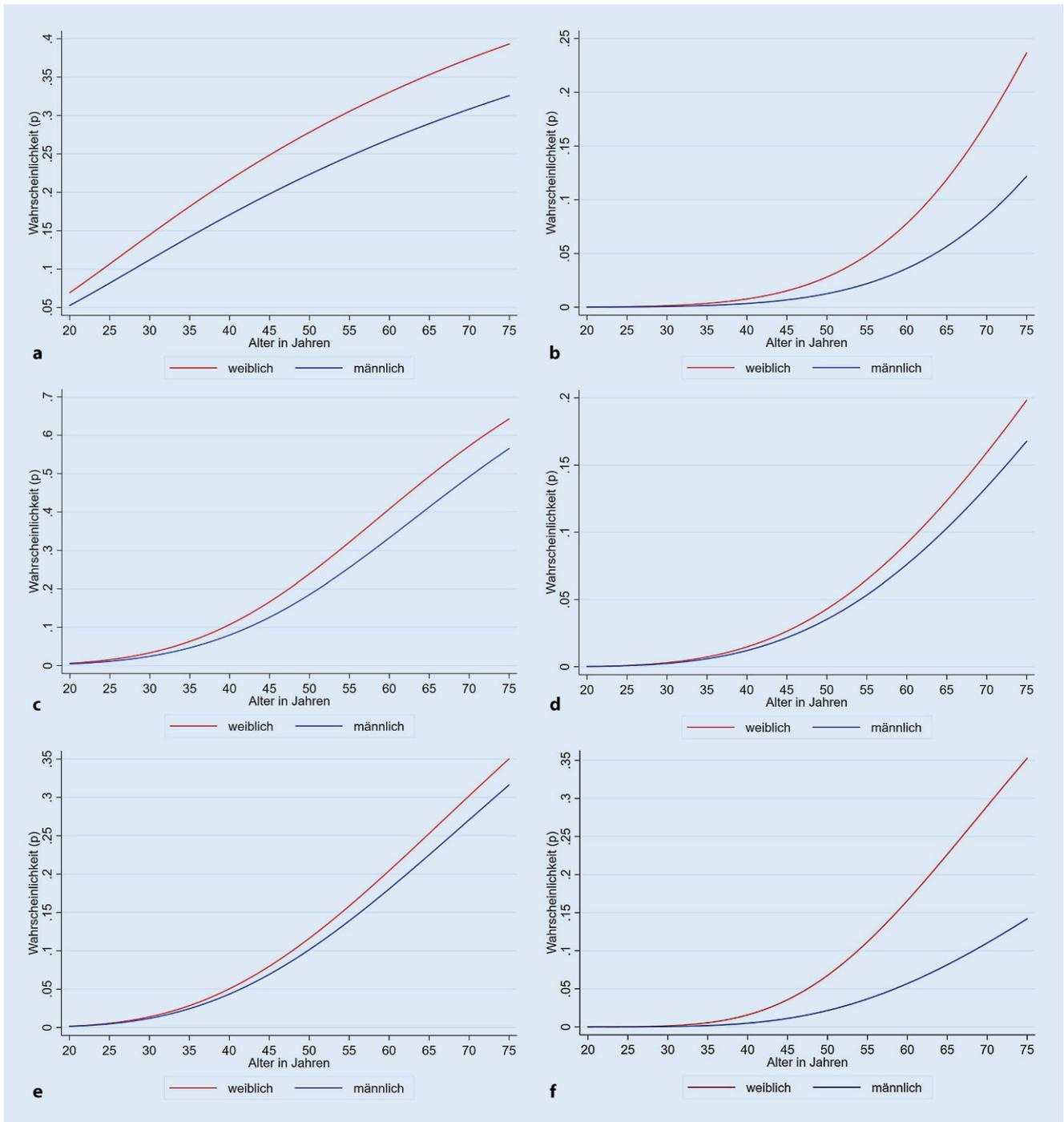


Abb. 2 ▲ Altersverläufe jemals diagnostizierter muskuloskelettaler Symptome oder Erkrankungen (a–h) auf Basis von Selbstangaben aus dem Interview. Daten der NAKO Gesundheitsstudie zur Halbzeit der Basiserhebung. Die dargestellten Wahrscheinlichkeiten basieren auf logistischen Regressionen mit Alter und Geschlecht sowie dem Produktterm zwischen Alter und Geschlecht. Das Alter wurde mittels Fractional Polynomials nichtlinear modelliert. **a** Andauernde Rückenschmerzen, **b** Osteoporose, **c** Arthrose, **d** Arthrose der Hüftgelenke, **e** Arthrose der Kniegelenke, **f** Arthrose der Fingergelenke, **g** rheumatoide Arthritis, **h** Morbus Bechterew

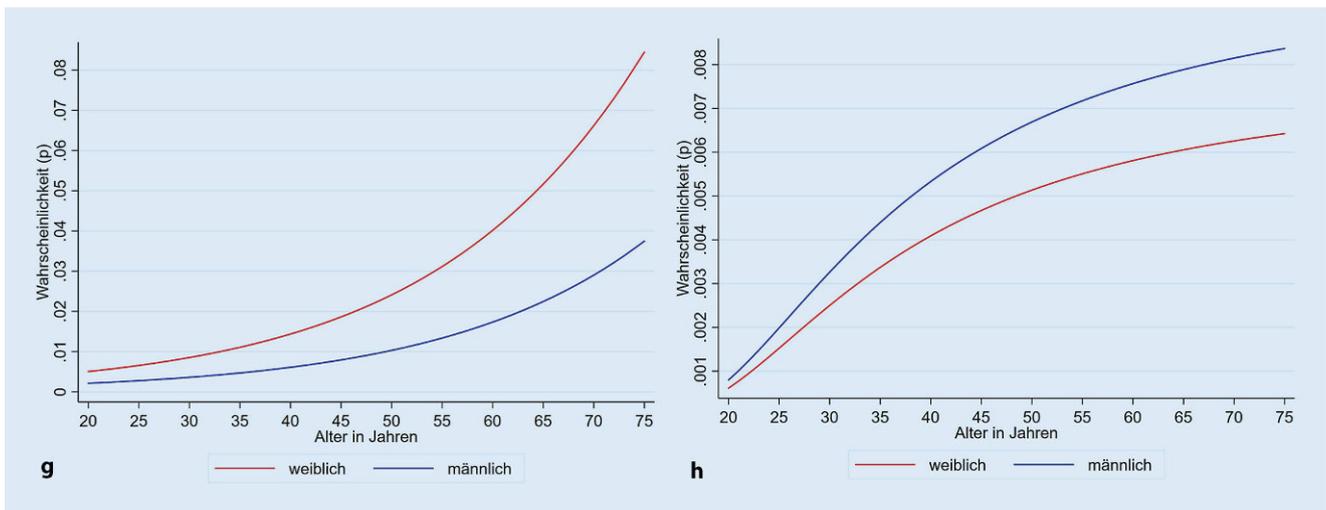


Abb. 2 ▲ (Fortsetzung)

die Prävalenzangaben variieren je nach Falldefinition stark [46].

Bisherige publizierte klinische Untersuchungen beschränken sich oft auf sehr kleine Fallzahlen, obwohl unlängst die prognostische Überlegenheit der klinischen Untersuchung im Vergleich zur Befragung bei der Fingerpolyarthrose dargestellt wurde. Die vorliegende Studie ermittelt im Gegensatz dazu epidemiologisch erstmals mittels einer klinischen Untersuchung die Häufigkeitsverteilung von Schmerzen und Schwellungen in den Fingergelenken. Die Ergebnisse können zu einer weiteren Validierung der berichteten Diagnosen dienen. In DEGS1 wurden Fingergelenkschmerzen von 8 % der Frauen und von 4 % der Männer angegeben [47]. Die Prozentwerte sind in der klinischen NAKO-Untersuchung vergleichbar (8,5 % bzw. 3,8 %). Die Verteilung der beobachteten Gelenkschwellungen auf die einzelnen Finger ähnelt den jeweils dokumentierten Schmerzen und legt einen Einfluss der natürlichen mechanischen Mehrbelastung der Daumen, Zeige- und Mittelfinger sowie der Mittelgelenke auf die Entstehung möglicher Symptome nahe.

Stärken und Schwächen

Stärken der Studie sind die große Stichprobengröße im Interview und die beiden klinischen Untersuchungen. Hinsichtlich Alter und Geschlecht ist die Auswahl der Teilnehmenden, die an

der klinischen Untersuchung teilgenommen haben, der NAKO-Gesamtstichprobe ähnlich. Eine Schwäche ist die für Deutschland nichtrepräsentative Stichprobenziehung. Die NAKO Gesundheitsstudie wurde vor allem an Einrichtungen mit Vorerfahrungen in bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die berichteten Häufigkeiten können daher nicht als Prävalenzschätzungen für die deutsche Allgemeinbevölkerung interpretiert werden. Hinzu kommt, dass zwischen der Stichprobenziehung und der Untersuchung bis zu 6 Jahre vergehen konnten, was die Teilnahmewahrscheinlichkeit hoch morbiditer Personen gesenkt haben könnte. Ergänzende Analysen zu Selektionseffekten wären daher nötig, um die Generalisierbarkeit unserer Befunde auf die Allgemeinbevölkerung besser bewerten zu können. Zudem sollten alle Teilnehmenden der Basisstudie berücksichtigt werden. In diese Auswertung, die einen Zwischenstand darstellt, ging nur ca. die erste Hälfte der Stichprobe ein. Dieser Umstand schränkt die Vergleichbarkeit zu bisherigen Surveys ein, wenngleich die Ergebnisse insgesamt für eine ähnliche Beschwerdelast sprechen.

Informationsbias bei den retrospektiven Angaben hinsichtlich jemals diagnostizierter Erkrankungen ist wahrscheinlich. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass länger zurückliegende Ereignisse sicher erinnert werden [48]. Zudem muss von einem Problem

bei der Abgrenzung von Arthrose und Arthritis ausgegangen werden: Ein Teil der Teilnehmenden, der von der weitaus häufiger auftretenden Arthrose betroffen ist, könnte diese fälschlich als Arthritis bezeichnet haben.

Bei der Durchführung der klinischen Untersuchung spielen potenzielle Untersuchungseffekte eine Rolle. Vorliegende Analysen für Schmerzen legen einen eher geringen Einfluss nahe, bei Schwellungen ist der Einfluss etwas höher. Zudem haben viele Untersucher über lange Zeiträume jeweils nur sehr wenige Teilnehmende klinisch untersucht und sind deshalb nicht berücksichtigt worden. Dies hat die auswertbare Fallzahl aber nur geringfügig abgesenkt.

Fazit

Die Auswertungen der Daten zur Halbzeit der NAKO-Basiserhebung belegen eine große Verbreitung von muskuloskelettalen Erkrankungen und Symptomen, insbesondere von andauernden Rückenschmerzen und Arthrose. Die berechnete Beschwerdelast ist mit den Ergebnissen früherer bevölkerungsbezogener Erhebungen vergleichbar. Die berichteten Häufigkeiten können nicht als genaue Prävalenzschätzungen interpretiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Carsten Oliver Schmidt

Institut für Community Medicine – SHIP-KEF,
Universitätsmedizin Greifswald
Walther-Rathenau-Str. 48, 17475 Greifswald,
Deutschland
carsten.schmidt@uni-greifswald.de

Danksagung. Die Arbeitsgemeinschaft der Rheumazentren unterstützt die Untersuchungszentren auf regionaler Basis durch die Bereitstellung von Trainern und die fachliche Beratung. Unser Dank gilt allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NAKO Gesundheitsstudie.

Förderung. Die NAKO Gesundheitsstudie wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01ER1301A/B/C und 01ER1511D), die Bundesländer und die Helmholtz-Gemeinschaft gefördert sowie durch die beteiligten Universitäten und Institute der Leibniz-Gemeinschaft finanziell unterstützt. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) unterstützen die Schulungsmaßnahmen finanziell durch Reisekosten- und Aufwandsentschädigungen für das Schulungspersonal.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.O. Schmidt, K.-P. Günther, J. Goronzy, K. Albrecht, J.-F. Chenot, J. Callhoff, A. Richter, R. Kasch, W. Ahrens, H. Becher, K. Berger, H. Brenner, B. Fischer, C.-W. Franzke, W. Hoffmann, B. Holleczeck, L. Jaeschke, C. Jenning, K.-H. Jöckel, R. Kaaks, T. Keil, A. Kluttig, G. Krause, O. Kuß, M. Leitzmann, W. Lieb, J. Linseisen, M. Löffler, C. Meinke-Franze, C. Meisinger, K.B. Michels, R. Mikolajczyk, N. Obi, A. Peters, T. Pischon, T. Schikowski, S. Schipf, C. Specker, H. Völzke, K. Wirkner, A. Zink und O. Sander geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Das Studienprotokoll der NAKO wurde durch die zuständigen lokalen Ethikkommissionen und Datenschutzbeauftragten geprüft und positiv bewertet. Alle beschriebenen Untersuchungen stehen im Einklang mit nationalem Recht sowie der Deklaration von Helsinki in der aktuellen und überarbeiteten Fassung. Alle Teilnehmenden haben ihr Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen erklärt.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten

Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. von Renteln-Kruse W (2001) Epidemiologische Aspekte der Morbidität im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 34:110–115
2. Picavet H, Hoeymans N (2004) Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 63:723–729
3. Maher C, Underwood M, Buchbinder R (2017) Non-specific low back pain. *Lancet* 389:736–747
4. Sebbag E, Felten R, Sage F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L (2019) The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the world health organization burden of diseases database. *Ann Rheum Dis* 78:844–848
5. German National Cohort (GNC) Consortium (2014) The German national cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 29:371–382
6. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A et al (2018) What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 391:2356–2367
7. Hurwitz EL, Randhawa K, Torres P et al (2018) The global spine care initiative: a systematic review of individual and community-based burden of spinal disorders in rural populations in low- and middle-income communities. *Eur Spine J* 27:802–815
8. Schmidt CO, Raspe H, Pflugsten M et al (2007) Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:2005–2011
9. Neuhauser H, Ellert U, Ziese T (2005) Chronische Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland 2002/2003: Prävalenz und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen. *Gesundheitswesen* 67:685–693
10. Chenot J-F, Haupt C, Gerste B (2014) Zeitliche Trends bei der Versorgung von Rückenschmerzpatienten. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N (Hrsg) *Versorgungs-Report 2013/2014*. Schattauer, Stuttgart, S 155–184
11. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B (2009) Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 13:280–286
12. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC et al (2014) Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol* 66:3013–3017
13. Schneider S, Schmitt G, Mau H, Schmitt H, Sabo D, Richter W (2005) Prevalence and correlates of osteoarthritis in Germany. Representative data from the first national health survey. *Orthopade* 34:782–790
14. Fuchs J, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017) 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. *J Health Monit* 2:55–60
15. Robert Koch-Institut (2014) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“
16. Statistisches Bundesamt (2019) Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten in Krankenhäuser 2018. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen- insgesamt.html#fussnote-1-119748>. Zugegriffen: 5. Dez. 2019
17. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Kuhnert R (2017) 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland. *J Health Monit* 2:61–65
18. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A et al (2012) German health interview and examination survey for adults (DEGS)—design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 12:730
19. Holzer G (2013) Die Bedeutung der Osteoporose für den Orthopäden und Unfallchirurgen. *Z Orthop Unfall* 151:93–106
20. Dachverband Osteologie e. V. (2017) Prophylaxe Diagnostik und Therapie der Osteoporose. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/183-001.html>. Zugegriffen: 5. Dez. 2019
21. Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis. *Lancet* 393:364–376
22. Hadji P, Klein S, Gothe H et al (2013) The epidemiology of osteoporosis—bone evaluation study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110:52–57
23. Schneider MP, Lelgemann M, Abholz HH et al (2011) Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
24. Zink A, Albrecht K (2016) How frequent are musculoskeletal diseases in Germany? *Z Rheumatol* 75:346–353
25. Hense S, Ramos AL, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F (2016) Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Z Rheumatol* 75:819–827
26. German National Cohort Consortium (2015) The German national cohort—a prospective epidemiological study resource for health and disease research in Germany. <https://nako.de/wp-content/uploads/2015/07/Wissenschaftliches-Konzept-der-NAKO2.pdf>. Zugegriffen: 5. Dez. 2019
27. Robert Koch-Institut (2019) Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=43162945&p_knoten=VR&p_sprache=D&p_suchstring=standardbev%F0lkerung. Zugegriffen: 5. Dez. 2019
28. Royston P, Sauerbrei W (2008) Multivariable model—building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. John Wiley & Sons, Chichester
29. Schmidt CO, Raspe H, Kohlmann T (2010) Graded back pain revisited—do latent variable models change our understanding of severe back pain in the general population? *Pain* 149:50–56
30. Huppe A, Müller K, Raspe H (2007) Is the occurrence of back pain in Germany decreasing? Two regional postal surveys a decade apart. *Eur J Public Health* 17:318–322
31. Thiem U, Schumacher J, Zacher J, Burmester GR, Pientka L (2008) Prevalence of musculoskeletal complaints and self-reported joint osteoarthritis in the population of Herne: a telephone survey. *Z Rheumatol* 67:432–439

32. van Schaardenburg D, Van den Brande KJ, Ligthart GJ, Breedveld FC, Hazes JM (1994) Musculoskeletal disorders and disability in persons aged 85 and over: a community survey. *Ann Rheum Dis* 53:807–811
33. Skytta ET, Jarkko L, Antti E, Huhtala H, Vile R (2011) Increasing incidence of hip arthroplasty for primary osteoarthritis in 30- to 59-year-old patients. *Acta Orthop* 82:1–5
34. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W (2005) Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 23:819–828
35. Picavet HS, Schouten JS (2003) Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. *Pain* 102:167–178
36. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK (2008) Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol* 35:677–684
37. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG et al (2006) Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol* 33:2507–2513
38. Reijman M, Hazes JM, Pols HA, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM (2005) Acetabular dysplasia predicts incident osteoarthritis of the hip: the Rotterdam study. *Arthritis Rheum* 52:787–793
39. Frankel S, Eachus J, Pearson N et al (1999) Population requirement for primary hip-replacement surgery: a cross-sectional study. *Lancet* 353:1304–1309
40. Dawson J, Linsell L, Zondervan K et al (2004) Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 43:497–504
41. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013) Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:678–686
42. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH (1989) Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 79:33–44
43. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D et al (2019) Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 78:1463–1471
44. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W (2016) The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis* 75:136–141
45. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M (2014) Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 23:1407–1411
46. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dorner T (2017) The diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 114:354–361
47. Fuchs J, Prütz F (2017) Prävalenz von Gelenkschmerzen in Deutschland. *J Health Monit* 2:66–71
48. Coughlin SS (1990) Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 43:87–91

Affiliations

- ¹ Institut für Community Medicine – SHIP-KEF, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland
- ² Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland
- ³ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland
- ⁵ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen, Deutschland
- ⁶ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- ⁷ Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland
- ⁸ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland
- ⁹ Ministerium für Soziales Gesundheit Frauen und Familie – Saarland, Saarbrücken, Deutschland
- ¹⁰ Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
- ¹¹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- ¹² Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, Deutschland
- ¹³ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- ¹⁴ Fakultät für Medizin, Universität Regensburg (UR), Regensburg, Deutschland
- ¹⁵ Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland
- ¹⁶ Institut für Medizinische Informatik, Statistik, und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
- ¹⁷ Lehrstuhl für Epidemiologie, am UNIKA-T, LMU München, Augsburg, Deutschland
- ¹⁸ SFG Klinische Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland
- ¹⁹ Forschergruppe Molekulare Epidemiologie, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), Berlin, Deutschland
- ²⁰ Partnerstandort Berlin, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Berlin, Deutschland
- ²¹ MDC/BIH Biobank, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) und Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland
- ²² Institut für Prävention und Tumorepidemiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- ²³ Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland
- ²⁴ IUF Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH, Düsseldorf, Deutschland
- ²⁵ Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Essen, Deutschland
- ²⁶ Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
- ²⁷ Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- ²⁸ Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland
- ²⁹ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Chirurgische Orthopädie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland
- ³⁰ Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland
- ³¹ Landesinstitut für Gesundheit, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Bad Kissingen, Deutschland
- ³² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Lack of Pharmacokinetic Interaction of Meloxicam with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis

GEORG HÜBNER, OLIVER SANDER, FRANK L. DEGNER, DIETRICH TÜRCK, and ROLF RAU

ABSTRACT. Objective. To investigate the pharmacokinetic interaction of oral meloxicam with intravenous (iv) methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Thirteen patients with RA received MTX 15 mg iv in the absence of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and after one week in the presence of steady state levels of meloxicam. Plasma concentrations of MTX and meloxicam were determined using validated high performance liquid chromatography methods. One patient did not complete the study. The interaction of meloxicam and MTX was examined by equivalence testing. The endpoints AUC_{MTX} , V_{ssMTX} , Cl_{totMTX} , and C_{maxMTX} were analyzed parametrically, whereas endpoints MRT_{MTX} , Cl_{totMTX} , $t_{1/2MTX}$, and t_{maxMTX} were analyzed nonparametrically.

Results. The MTX plasma concentrations over time, with and without meloxicam, did not differ significantly. The point estimator for the ratio of log transformed data of the primary endpoint AUC_{MTX} was 108%; the lower 95% confidence limit was 100% and the upper 95% confidence limit was 117%. Clinical laboratory values and adverse events revealed no increased MTX toxicity during concomitant treatment with meloxicam.

Conclusion. In this short term interaction study there was no statistically significant effect of meloxicam on the pharmacokinetics of MTX. The combination of MTX and meloxicam did not lead to increased MTX toxicity. (*J Rheumatol* 1997;24:845-851)

Key Indexing Terms:

MELOXICAM
RHEUMATOID ARTHRITIS

METHOTREXATE

INTERACTION
CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR

The early disease modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment of rheumatoid arthritis (RA) is accepted by the majority of rheumatologists because irreparable joint destruction may occur during the first 2 years of disease^{1,2}. Methotrexate (MTX) is a very effective and well tolerated DMARD that is taken by patients over a longer time period than any other 2nd line drug³⁻⁶. The efficacy of MTX can be documented in both short term⁷⁻¹⁰ and longterm¹¹⁻¹³ studies. MTX may slow the radiologic progression of RA^{11,14,15} and is comparable to parenteral gold in this respect¹⁶⁻¹⁸.

MTX is the most frequently used DMARD today. In most patients with RA, DMARD treatment is combined with a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), at least in the first phase of therapy. Numerous case reports describe the morbidity (especially hematologic adverse effects) and

mortality arising from the coadministration of low and high dose MTX and NSAID¹⁹⁻²⁸. Several mechanisms of interaction have been suggested²¹⁻²⁹, with disturbance of renal function being the main cause proposed.

A large number of pharmacokinetic studies have investigated the influence of NSAID on the disposition of MTX. In a few of them, significant interaction between low dose MTX and NSAID was shown by a delay in the elimination of MTX³⁰⁻³². However, recent studies³³⁻³⁵ have failed to show any significant pharmacokinetic interaction between low dose MTX and NSAID in patients with RA with adequate renal function.

Meloxicam is a new NSAID of the enolic acid class that exhibits a strong antiinflammatory, antiexudative, and analgesic effect in corresponding *in vitro* and animal models³⁶. In animal models the therapeutic index of meloxicam, especially with regard to its relatively low ulcerogenic potential, has been shown to be more favorable than that of piroxicam, indomethacin, and diclofenac³⁶. This may be due to the higher potency of meloxicam on cyclooxygenase-2 (COX-2) in comparison to COX-1³⁷. Meloxicam has a half-life of 20 h and is ideally suited to once-daily administration³⁸.

We assessed the influence of meloxicam on the pharmacokinetics of MTX and gathered additional information about possible influences of meloxicam on MTX pharmacokinetics and vice versa.

From the Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen, Ratingen; Department of Medicine, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein; and Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss, Germany.

G. Hübner, MD; O. Sander, MD, Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen; F.L. Degner, MD, Department of Medicine, Boehringer Ingelheim GmbH; D. Türck, PharmD, Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Dr. Karl Thomae GmbH; R. Rau, MD, Professor of Rheumatology, Head, Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen.

Address reprint requests to Dr. G. Hübner, Rheumatologie, Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen, Rosenstrasse 2, D-40882 Ratingen, Germany.

Submitted May 27, 1996 revision accepted November 7, 1996.

MATERIALS AND METHODS

Patients. Thirteen inpatients (4 male, 9 female) with RA according to revised American College of Rheumatism criteria were enrolled into the study. Demographics and baseline characteristics of enrolled patients are shown in Table 1. The study was undertaken at one center. Prior to the study, approval of the local ethical committee (University of Düsseldorf) was obtained and the study was performed according to the Declaration of Helsinki (1964 and subsequent revisions) and German drug laws. The patients were informed verbally and in writing about the nature of the trial and written informed consent was obtained.

Twelve patients completed the study according to the protocol. One patient did not finish the study and consequently was not included in the pharmacokinetic analysis. The age range was 45–73 years; the median age was 59. Three patients were smokers. No patient had excessive alcohol consumption.

The most frequently used previous medication for treatment of rheumatic symptoms was diclofenac (10 patients), followed by MTX (7), ibuprofen (6), prednisone (6), and gold salts (4). All patients except one took concomitant medication. The most frequently used concomitant medications at baseline were prednisone (6 patients; maximum 10 mg/day), gold salts (2), sedatives (3), and cardiovascular drugs (2).

Study design. The study was an open, uncontrolled phase III trial lasting 10 days. Male and female patients, aged 18–75 years, were enrolled. All patients required antiinflammatory therapy and were indicated for MTX therapy once weekly. Exclusion criteria included participation in a previous meloxicam trial, concurrent therapy with NSAID other than meloxicam, inflammatory gastrointestinal (GI) disease, clinical evidence of peptic ulceration or clinically relevant abnormal baseline laboratory results not deemed secondary to RA. Routine examinations were undertaken prior to the study and 24 h after last drug administration. Laboratory tests (hematology, urinalysis, etc.) were carried out prior to administration and on Days 2 and 10. Depending on half-life, there was a 2–11 day washout period for NSAID before the start of the study. MTX 15 mg iv was given after overnight fast on Day 1. Blood samples for determination of plasma MTX concentration (MTX without meloxicam) were taken 2, 10, 40, 90 min, and 3, 5, 8, 12, 24, and 48 h after MTX administration. Oral meloxicam 15 mg/day was administered on Days 3–9 after overnight fast, followed by a second administration of MTX 15 mg iv on Day 8. Blood samples for determination of plasma MTX concentration (with meloxicam) were taken at the same time points as above.

MTX 15 mg/ampoule (supplied by the center) was given as bolus injection over 1 min. Meloxicam 15 mg capsules were supplied by Boehringer Ingelheim.

An additional blood sample (3 ml) for determination of meloxicam concentration was drawn immediately before administration of meloxicam on Days 6, 7, 8, and 9 to confirm that steady state concentrations had been achieved.

Patients were allowed to take paracetamol as a rescue medication at a dosage of up to 4 g/day during the washout phase and on Days 1 and 2. Paracetamol was dispensed to 2 patients; neither of them took more than 2 or 3 tablets per day.

Safety analysis. Patients were subjectively questioned on their status on Days 3–10 and were also required to spontaneously report any adverse

effects, including time of onset, duration, and severity of effects. In addition, each adverse event was assessed by the investigator, who graded adverse events as mild, moderate, or severe.

Analytical method. The primary endpoint was area under the plasma concentration curve of MTX from zero time to infinity (AUC_{MTX}). The following secondary endpoints were also evaluated: mean residence time of MTX (MRT_{MTX}); volume of distribution of MTX at steady state (V_{ssMTX}); total MTX clearance (Cl_{totMTX}); terminal phase elimination half-life of MTX ($t_{1/2MTX}$); peak MTX plasma concentration (C_{maxMTX}); time to C_{maxMTX} (t_{maxMTX}); predose meloxicam plasma concentration at steady state ($C_{minssMEL}$).

Plasma concentrations of MTX and meloxicam were determined using validated, high performance liquid chromatography (HPLC) methods^{39,40}. In brief, meloxicam was analyzed using a validated HPLC method involving direct injection of plasma, precolumn cleanup, column switching with reversed HPLC separation, and ultraviolet (UV) detection. The method had been validated over the range 0.05 mg/l, the lower limit of quantification, to 2.5 mg/l. Accuracy, determined as the deviation from the theoretical value, was -4.0, -4.6, and -2.8% for samples spiked with 0.2, 0.8, and 2.0 mg/l meloxicam, respectively.

MTX was analyzed using a validated HPLC method involving solid phase extraction, reversed phase chromatography, and UV detection. The method was linear over the range 5–2000 ng/ml. The interassay precision determined from the quality control standards was 2.3% at 75 ng/ml, 3.5% at 750 ng/ml, and 4.4% at 1500 ng/ml. The corresponding accuracy values were 2.6, 1.5, and 4.2%, respectively. These values were in accordance with the pre-study validation results.

Data analysis. Pharmacokinetic variables were calculated using non-compartmental analysis by means of the Topfit program⁴¹.

The area under the plasma concentration time curve AUC_{MTX} was determined using the linear trapezoidal rule. AUC_{MTX} consists of a finite part (from time zero to the last quantifiable concentration) and an extrapolated part (from the last time point to infinity). The extrapolated part was calculated by:

$$AUC_{MTX}(t_{last} - \infty) = C^*(t_{last})/\lambda_z$$

where (t_{last}) is the last sampling point, $C^*(t_{last})$ is the estimated concentration at time t_{last} , and λ_z is the elimination rate constant. $C^*(t_{last})$ was calculated according to the results of the linear equation of the regression line.

The terminal elimination rate constant λ_z was estimated using log-linear regression of selected points of measurement of the monoexponential terminal phase. The apparent half-life ($t_{1/2}$) was derived from the equation:

$$t_{1/2} = \ln 2/\lambda_z$$

$C_{minssMEL}$, C_{maxMTX} , and t_{maxMTX} were obtained directly from the plasma concentration time data.

Statistical analysis. All data were reported descriptively. Normal and log-normal distributions were tested using the Shapiro-Wilk test (equivalent to the 2 one-sided t test procedure)⁴². Equivalence between the 2 treatments for the primary endpoint AUC_{MTX} was assumed if the 95% confidence interval for the ratio AUC_{MTX} with meloxicam/ AUC_{MTX} without meloxicam lay between predefined limits of 80 and 125%^{43,44}. CI (95%) were similarly determined for the secondary endpoints. The point estimator for the ratios was the Hodges-Lehmann estimator.

Additionally, AUC_{MTX} with or without meloxicam was compared parametrically using a 2 sided paired t test. The t test is designed for normal populations and in this case the differences in response were assumed to be normally distributed. Depending on the assumptions of the distribution, the analysis was performed parametrically or nonparametrically. Nonparametric 95% CI were calculated according to the Wilcoxon signed rank test⁴³. All evaluations were carried out using the SAS program⁴⁵.

Assuming a change of 0.75 units ($\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in the AUC_{MTX} compared to an additional meloxicam administration as the lower limit of medical relevance, a sample size of 12 patients was considered insufficient for a 2

Table 1. Demographic and baseline characteristics of enrolled patients (n = 13).

Variable	Mean \pm SD	Range
Age (yrs)	59 \pm 9	45–73
Body height (cm)	167 \pm 9	154–184
Body weight (kg)	70 \pm 18	47–107
Broca index	1.20 \pm 0.25	0.84–1.55

sample t test (2 tailed) to show a difference, given a standard deviation of 0.53 units³⁵, alpha = 0.05, and beta = 0.1.

RESULTS

The mean plasma concentration/time profiles of MTX on Days 1 (without meloxicam) and 8 (with meloxicam) are shown in Figure 1. No significant differences were seen between the 2 treatment groups. Individual plasma concentration time profiles of MTX without meloxicam (Day 1) are shown in Figure 2. Figure 3 shows individual plasma concentration time profiles of MTX after treatment with meloxicam (Day 8). The variation between patients was comparable with and without meloxicam, and no significant differences were observed.

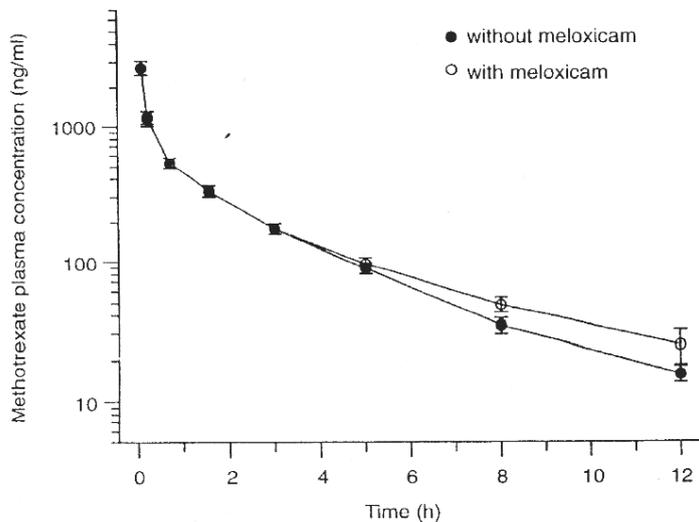


Figure 1. Mean (\pm standard error of the mean) concentration time profiles of MTX after iv administration of MTX with and without meloxicam.

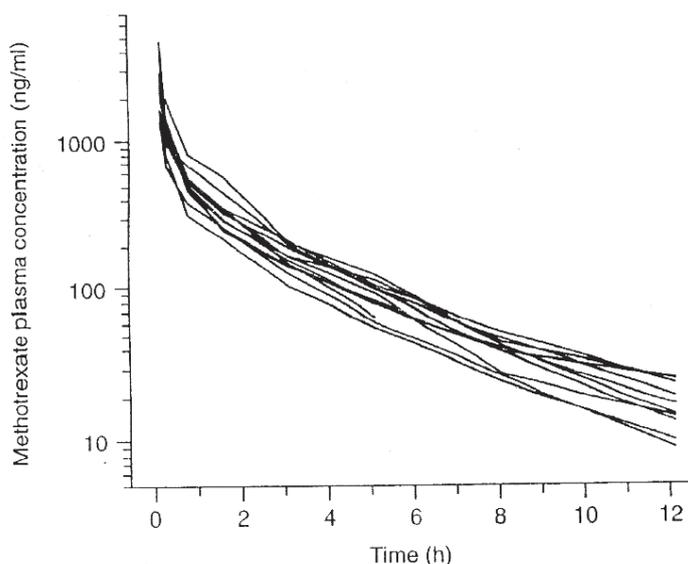


Figure 2. Individual plasma concentration time profiles ($n = 12$) of MTX after iv administration of MTX 15 mg without meloxicam.

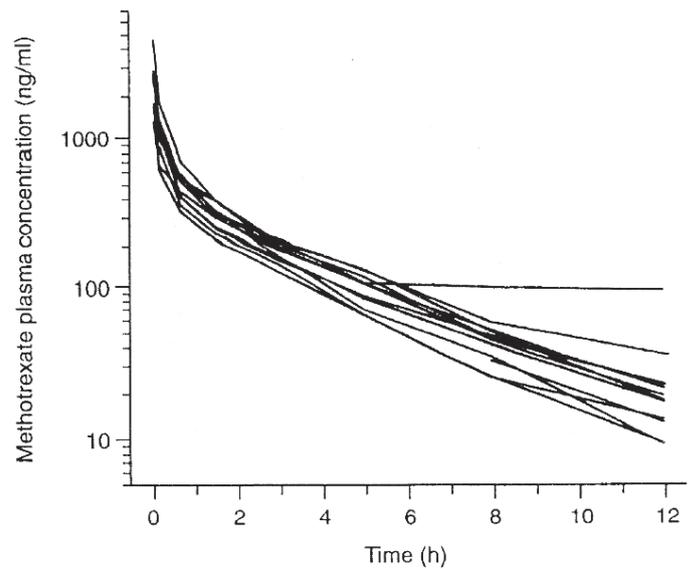


Figure 3. Individual plasma concentration time profiles ($n = 12$) of MTX after iv administration of MTX with meloxicam 15 mg.

With regard to the primary endpoint of the study, there was no significant difference in AUC_{MTX} for the 2 study medications. The combination of MTX with meloxicam showed a mean that was 8.2% higher than that for the treatment without meloxicam (Table 2). The coefficient of variation was about 21% for the combination of MTX with meloxicam and about 20% for the MTX without meloxicam.

The results of the analyses for the secondary endpoints are also shown in Table 2. The mean MRT_{MTX} values were 9.7% higher for the combination with meloxicam compared to treatment without meloxicam. With respect to mean V_{ssMTX} , values were 2.8% higher for the combination with meloxicam compared to treatment without meloxicam. The mean Cl_{totMTX} values were 7.4% lower for the combination with meloxicam compared to treatment without meloxicam.

The mean value of $t_{1/2MTX}$ was 12% lower for the combination with meloxicam compared to the treatment without meloxicam. $C_{minssMEL}$ showed a mean value of 1.51 mg/l. Despite the limited value of C_{max} and t_{max} for MTX after an iv bolus dose, both values are given to enable a comparison to other published values.

For C_{maxMTX} , mean values were 3.4% lower for MTX with meloxicam compared to treatment without meloxicam. t_{maxMTX} showed almost no variation for both treatments. The interindividual coefficients of variation for the pharmacokinetic variables were higher than the normal variability of about 30%.

The CI for AUC_{MTX} , V_{ssMTX} , Cl_{totMTX} , and $t_{1/2MTX}$ was within the predefined limits of 80–125%, and thus MTX in combination with meloxicam was equivalent to treatment with MTX alone. For MRT_{MTX} the higher limit was slightly greater than 125%, but the point estimator was just 109% of the reference treatment. The lower limit was higher than 90% (Table 3).

Table 2. AUC_{MTX} and secondary pharmacokinetic endpoint values after iv administration of MTX without or with meloxicam (n = 12).

Variable	Unit	With/Without Meloxicam	Mean (± SD)	Range
AUC _{MTX}	ng·h/ml	Without	2151 (±438)	1351–2932
		With	2327 (±484)	1399–2989
MRT _{MTX}	h	Without	3.00 (±1.27)	1.47–6.42
		With	3.29 (±1.29)	1.69–5.65
V _{ssMTX}	l	Without	21.59 (±9.18)	10.6–43.6
		With	22.20 (±9.5)	9.46–38.1
Cl _{totMTX}	ml/min	Without	122 (±29.5)	85.3–185
		With	113 (±29.7)	83.6–179
t _{1/2MTX}	h	Without	3.67 (±2.10)	1.50–7.92
		With	3.23 (±1.10)	2.40–6.04
C _{missMEL}	mg/l	With	1.51 (±0.70)	0.41–2.96

AUC_{MTX}: area under the concentration time curve of MTX from zero time to infinity; MRT_{MTX}: mean residence time of MTX; V_{ssMTX}: volume of distribution of MTX at steady state; Cl_{totMTX}: total MTX clearance; t_{1/2MTX}: apparent terminal elimination half-life of MTX; C_{missMEL}: predose meloxicam plasma concentration at steady state.

Table 3. Results of the estimation[†] of a 95% confidence interval for the ratios of primary and secondary endpoints.

Variable	Point Estimator (%)	Lower Limit (%)	Upper Limit (%)
AUC _{MTX}	108.0*	99.8	116.9
MRT _{MTX}	109.2	93.9	126.8
V _{ssMTX}	101.1	86.9	117.7
Cl _{totMTX}	92.6	85.6	100.3
t _{1/2MTX}	100.1	83.4	114.4*

[†] Based on log-transformed and untransformed data. For definitions see Table 1. * Nonparametric test.

Table 4. Adverse events — classification per body system.

	Female n (%)	Male n (%)
No. of subjects	9	4
No. of adverse events	5	2
No. of subjects with adverse events	4 (44.4)	2 (50.0)
GI system disorders	3 (33.3)	1 (25.0)
Abdominal pain	2 (22.2)	1 (25.0)
Nausea	1 (11.1)	
Musculoskeletal system disorders		1 (25.0)
Myalgia		1 (25.0)
Skin and appendages disorders	1 (11.1)	
Erythematous rash	1 (11.1)	
Vision disorders	1 (11.1)	
Vision abnormal	1 (11.1)	

Seven adverse events were reported by 6 patients. Table 4 shows the frequency of adverse events classified by body system. The most frequently observed adverse events were disorders of the GI system (4 patients); other reported adverse events included musculoskeletal disorder (1), skin reaction (1), and visual disturbances (1).

Of these adverse events, 3 were reported directly on the

days of MTX administration: visual disturbances (on Days 1 and 8), nausea (Day 1), and abdominal pain (Day 1). Visual disturbances were judged to be probably related to therapy by the investigator, as was a drug exanthema of moderate intensity that occurred on Day 9 of the study. Two reports of abdominal pain were judged to be possibly or conditionally related to therapy.

A few laboratory values out of the normal range were observed. Most of them could be attributed to the basic disease (RA) or the advanced age of the patients and are without clinical significance.

DISCUSSION

The coadministration of NSAID and MTX is widespread in the treatment of patients with RA. Numerous case reports describing the morbidity and mortality arising from this coadministration have been published^{19–25}. The potential effect of NSAID on the disposition of MTX has been investigated in several pharmacokinetic studies, with inconsistent results^{30–35,46,47}.

With MTX doses commonly used to treat RA, renal clearance makes up a major portion of total clearance³⁰, i.e., it is primarily excreted in the urine (~60–90%) as unchanged drug and a small percentage undergoes hepatic metabolism to 7-hydroxy-MTX^{34,48}. It has been shown that MTX is excreted by a combination of glomerular filtration and active organic acid secretory pathways in the kidney⁴⁹.

Plasma concentration time profiles of iv MTX can be described by a triexponential function⁴⁸. The respective half-lives are 0.75 h, about 2 h, and at least 7 h^{33,50,51}. The terminal elimination phase half-life may, if prolonged, be responsible for the major toxic effects associated with MTX treatment. Plasma protein binding of MTX varies from 40 to 70%, and small transient increases in free MTX, by displacement from serum albumin are usually of little clinical importance³⁴.

The potential interaction between MTX and NSAID may be caused by altered renal PGE₂ biosynthesis resulting in a decrease of glomerular filtration rate and reduced MTX clearance. Competition between NSAID and MTX at the level of renal tubular secretion is another possible cause. A decrease in renal production of PGE₂ may also lead to a reduction in renal tubular excretion coupled with excretion of weak organic acids. Organic acids are known to competitively inhibit renal tubular secretion of MTX⁴⁹. 7-hydroxy MTX (7-OH MTX), the major extracellular MTX metabolite⁵², which is highly bound to plasma proteins and may have both therapeutic and toxic effects, is filtered by the kidneys, and the level may be increased if the peritubular concentration exceeds its solubility.

In this study the potential effect of meloxicam on MTX pharmacokinetics was investigated by equivalence testing for AUC_{MTX}. This method was based on 2 one-sided paired t tests.

With nearly congruent median plasma concentration time profiles of MTX, with and without meloxicam, the AUC_{MTX} showed a mean that was 8.2% higher for the combination. Only 2 of 12 patients showed an increase of AUC_{MTX} (29 and 39%, respectively) for the combination therapy, whereas the other 10 patients showed only minor differences in the AUC_{MTX} without and with meloxicam; 2 of them showed a decrease of AUC_{MTX} of 4 and 11%, respectively.

Since the primary endpoint appeared to be log-normally distributed, the analysis was done parametrically. The CI for the ratio of AUC_{MTX} with meloxicam/AUC_{MTX} fell within the limits of 80 and 125% and the difference between the 2 treatments was not statistically significant. Therefore, it can be concluded that meloxicam did not affect AUC_{MTX}.

Equivalence criteria were also applied to the secondary pharmacokinetic variables. The CI for V_{ssMTX}, Cl_{10MTX}, and t_{1/2MTX} were within the 80 and 125% predefined limits. For MRT_{MTX}, the higher limit exceeded 125%, the point estimator was just 109% of the reference treatments. The lower limit was higher than 90%.

Thus, in this study, it could be observed that administration of meloxicam 15 mg once daily has no significant acute effect on low dose MTX pharmacokinetics in patients with RA. These results are in accordance with recent studies in which it was shown that NSAID (naproxen³⁴, flurbiprofen³⁵, ibuprofen³⁵, etodolac⁴⁶) do not alter disposition of low dose MTX in patients with RA who have moderately impaired to normal renal function. In another study³³, mean kinetic variables after oral MTX did not differ significantly with and without NSAID therapy, despite apparent interactions in individual patients. The above mentioned increase of AUC_{MTX} of 29 and 39% in 2 patients may suggest that meloxicam and MTX usually do not have a clinically significant interaction, but that some patients have kinetic interactions, with potential clinical consequences.

However, in a study examining the possible interaction

between MTX and acetylsalicylic acid (ASA) it was shown that ASA significantly reduced the systemic and renal clearance of MTX³¹, presumably by inhibition of the tubular secretion of MTX by salicylic acid⁴⁹. If a clinically significant interaction were to occur, aspirin is more likely than sulindac to interact with MTX³². In a study of children with chronic arthritis, the mean MTX half-life was prolonged when NSAID were coadministered. In 6 of 7 patients the AUC increased during NSAID administration between 19 and 140%, although no statistically significant difference could be found due to small sample size²⁹.

In a recent study⁴⁷ no effect of NSAID on the pharmacokinetics of MTX 7.5 mg weekly was observed. But at typical maintenance doses of about 16.6 mg of MTX weekly, NSAID and salicylates significantly reduced the renal clearance of MTX while not affecting oral clearance or other pharmacokinetic variables. In the same way, the creatinine clearance decreased in the patients taking NSAID and MTX at maintenance doses.

The same authors observed that initiation of MTX therapy in patients with RA is associated with a decrease in both creatinine and renal clearance at 6 and 24 months after initiation of MTX therapy⁵³. They concluded that renal function of patients receiving a usual maintenance dose of MTX in RA became more sensitive to the effects of NSAID, resulting in decreased clearance of MTX with NSAID use. The underlying mechanism is assumed to be NSAID impairment of prostaglandin dependent glomerulofiltration.

In this study, 2 of 12 patients previously had longterm MTX therapy of about one year; 5 of 12 had only one or 2 MTX injections before inclusion in the study. In this respect the study group is heterogenous. No patient studied in this trial had impaired renal function. The positive correlation between renal MTX clearance and creatinine clearance^{33,47} shows that normal renal function is a prerequisite for routine MTX elimination via the kidney. In patients with renal impairment, risk of MTX toxicity is increased, with or without concomitant NSAID administration. Obviously, no significant inhibition of renal prostaglandin synthesis by short term administration of meloxicam occurs that would cause clinically important side effects on renal function in patients with normal renal function. However, the renal clearance of MTX with and without meloxicam was not determined. The mean total clearance of MTX (Cl_{10MTX}) was 7.4% lower for the combination with meloxicam compared to treatment without meloxicam, but this difference was not statistically significant. The current study was a short term trial that excluded patients with impaired renal function. To prove the potential advantage of meloxicam due to its higher potency of COX-2 inhibition in comparison to COX-1 inhibition³⁷ additional studies are required to evaluate the effects of meloxicam on the MTX pharmacokinetics after longterm administration of both MTX and meloxicam and in patients with renal dysfunction.

There was no clinical evidence for increased toxicity of MTX during concomitant treatment with meloxicam. The observed adverse events were not unexpected, in type and frequency, for treatment with MTX or meloxicam alone.

In summary, MTX pharmacokinetics were not significantly affected by concomitant meloxicam treatment, as shown by $AUC_{0-\infty}$ values of MTX. The combination of MTX and meloxicam did not lead to increased toxicity of MTX in this short term study, as revealed by the type and frequency of adverse events and changes in laboratory values.

REFERENCES

1. Wilske KR, Healey LA: Remodeling the pyramid — a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565–7.
2. Fuchs HA, Pincus T: Radiographic damage in rheumatoid arthritis: Description by nonlinear models (editorial). *J Rheumatol* 1992;19:1655–8.
3. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA: Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: A 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994–1002.
4. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO: Life table analysis of 879 treatment episodes with slow acting drugs in community rheumatology practice. *J Rheumatol* 1992;19:704–8.
5. Pincus T, Callahan LF: Methotrexate is significantly more likely to be continued over two years than gold salts, penicillamine or hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis (abstr). *Arthritis Rheum* 1989;(suppl)32:S128.
6. Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, et al: Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993;20:639–44.
7. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818–22.
8. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS: A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760–3.
9. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1985;103:489–96.
10. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, et al: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721–30.
11. Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822–31.
12. Kremer JM, Phelps CT: Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:138–45.
13. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF: Methotrexate in rheumatoid arthritis: Effects on disease activity in a multicenter prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:334–8.
14. Rau R, Herborn G, Karger T, Werdier D: Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1236–44.
15. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al: The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;5:613–9.
16. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J: A double blind randomised parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:328–33.
17. Menninger H, Herborn G, Rau R, Schmitt J: Randomised study of methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis, 2 year data (abstr). *Arthritis Rheum* 1992;(suppl)35:S147.
18. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J: A double-blind comparison of parenteral methotrexate and parenteral gold in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: An interim report on 102 patients after 12 months. *Semin Arthritis Rheum* 1991;(suppl 1)21:13–20.
19. Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS: Fatal interaction between methotrexate and naproxen (letter). *Lancet* 1986;1:1390.
20. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M: Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986;1:256–8.
21. Stewart CF, Evans WE: Drug–drug interactions with antirheumatic agents: Review of selected clinically important interactions. *J Rheumatol* 1990;(suppl 22)17:16–23.
22. Johnson AG, Seideman P, Day RO: Adverse drug interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Drug Saf* 1993;8:99–127.
23. Miller LG, Prichard JG: Current issues in NSAID therapy. *Prim Care* 1990;17:589–601.
24. Johnson AG, Day RO: The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly. *Drugs Aging* 1991;1:212–27.
25. Veys EM: 20 years experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;(suppl)90:11–44.
26. Adams JD, Hunter GA: Drug interactions in psoriasis. *Aust J Dermatol* 1976;17:39–40.
27. Maiche AG: Acute renal failure due to concomitant action of methotrexate and indomethacin (letter). *Lancet* 1986;1:1390.
28. Mandel MA: The synergistic effect of salicylates on methotrexate toxicity. *Plast Reconstr Surg* 1976;57:733–7.
29. Dupuis LL, Koren G, Shore A, Silverman ED, Laxer RM: Methotrexate-nonsteroidal antiinflammatory drug interaction in children with arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1469–73.
30. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Brater DC: The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:121–5.
31. Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE: Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1991;34:1514–20.
32. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, et al: Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990;79:782–6.
33. Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S: Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis. Is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol* 1988;15:1356–60.
34. Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE: Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:540–6.
35. Skeith KJ, Russel AS, Jamali F, Coates J, Friedman H: Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1008–10.
36. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Schnitzler CHR: Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995;44:423–33.
37. Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, Utzmann R: Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism. Part I. *In vitro* findings. *Biochem Pharmacol* 1996;51:21–8.
38. Türek D, Roth W, Busch U: A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996;(suppl 1)35:13–6.
39. Assadullahi TP, Dagli E, Warner JO: A HPLC method for serum

- methotrexate levels in children with severe steroid dependent asthma. *J Chromat Biomed Appl* 1991;565:349-56.
40. Türck D, Busch U, Heinzel G, Narjes H, Nehmiz G: Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995;9:270-6.
 41. Heinzel G, Woloszczak W, Thomann P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis system. TopFit Version 2.0. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer Verlag, 1992.
 42. Shapiro SS, Wilk WB: An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965;52:591-611.
 43. Steijns VW, Diletti E: Statistical analysis of bioavailability studies: Parametric and nonparametric confidence intervals. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:127-36.
 44. Steijns VW, Hartmann M, Huber R, Radtke HW: Lack of pharmacokinetic interaction as an equivalence problem. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29:323-8.
 45. SAS Institute Inc: SAS Procedures Guide for Personal Computers, Version 6 ed. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1985.
 46. Anaya JM, Fabre D, Bressolle F, et al: Effect of etodolac on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:203-8.
 47. Kremer JM, Hamilton RA: The effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: Impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7.5 mg. *J Rheumatol* 1995;22:2072-7.
 48. Seidemann P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M: The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:409-12.
 49. Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, Oliverio VT: The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1969;10:849-57.
 50. Huffman DH, Wan SH, Azarnoff DL, Hoogstraten B: Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:572-9.
 51. Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE: Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci* 1989;78:165-71.
 52. Stordal L, Sager G, Jaeger R, Aarbakke J: Interactions with the protein binding of 7-hydroxy-methotrexate in human serum *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 1988;37:607-11.
 53. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA: Examination of pharmacokinetic variables in a cohort of patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with methotrexate compared with a cohort receiving the drug for a mean of 81 months. *J Rheumatol* 1995;22:41-4.

O. Sander
G. Herborn
R. Rau

Ist H15 (Harzextrakt von *Boswellia serrata*, „Weihrauch“) eine sinnvolle Ergänzung zur etablierten medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthrit? – Ergebnisse einer doppelblinden Pilotstudie

Is H15 (Extract of *Boswellia serrata*, “incense”) an efficient supplementation to established drug therapy in RA? – Results of a double blinded pilot trial

Zusammenfassung Hintergrund: Leukotriene stellen neben den Prostaglandinen wichtige Vermittler der Entzündungsreaktion dar. Während durch NSAR eine wirksame Prostaglandinsynthesehemmung möglich ist, sind therapeutische Einflüsse auf die 5-Lipoxygenase, das Schlüsselenzym der Leukotriensynthese, begrenzt. Harzextrakte von *Boswellia serrata* (H15, indischer Weihrauch), ein Wirkstoff der ayurvedischen Medizin, hemmen in vitro die Leukotriensynthese. Einzelfallberichte lassen auf eine klinische Relevanz bei der cP hoffen.

Methodik: Ambulante Patienten mit einer langjährigen, nach ACR-Kriterien sicheren chronischen Polyarthrit wurden bei konstanter Steroido-

sis und Basistherapie mit 9 Tabletten/Tag H15 oder Placebo über 12 Wochen therapiert. NSAR konnten bedarfsweise angepaßt werden. Vor Therapiebeginn, nach 6 und 12 Wochen wurden Daten zur Beurteilung der Effektivität dokumentiert: Ritchie Index Schmerz, Ritchie Index Schwellung, BSG, CRP, subjektive Einschätzung des Patienten auf visueller Analogskala und NSAR-Verbrauch (Skala zur relativen Änderung, –5 bis +5). Mittelwerte und Mediane wurden berechnet und die Gruppen verglichen.

Ergebnis: Insgesamt 78 Patienten wurden in 4 Zentren therapiert. Die Ergebnisse wurden bislang nur als Abstract publiziert. Uns standen nur Daten der 37 in Ratingen rekrutierten Patienten zur Verfügung: Es wurden 18 Patienten mit Verum und 19 mit Placebo therapiert und von einem Untersucher (G.H.) befundet. Bei keinem der untersuchten subjektiven, blutchemischen und Laborparameter kam es zu signifikanten oder klinisch relevanten Änderungen zum Ausgangswert oder zu Unterschieden zwischen Verum- und Placebogruppe. Die Dosisreduktion der NSAR lag im Median bei beiden Gruppen bei 0, im Mittel bei –5,8% (H15) und –3,1% (Placebo). Nur jeweils ein Patient der Verum- und Placebogruppe zeigte eine deutliche Besserung sämtlicher Parameter. Jeweils vier Patienten beider Gruppen zeigten einen Anstieg der

Krankheitsaktivität. Die Änderungen bei den übrigen Patienten waren gering.

Schlußfolgerung: Die Therapie mit H15 hatte bei unseren Patienten keinen meßbaren Effekt. Kontrollierte Studien bei einer größeren Patientenzahl wären erforderlich um dieses Ergebnis zu bestätigen oder zu widerlegen.

Summary Background: Leukotrienes and prostaglandines are important mediators of inflammation. While prostaglandine synthesis can be influenced by NSAIDs therapeutic approaches to the 5-lipoxygenase pathway are rare. Resinous extracts of *Boswellia serrata* (H15, indish incense), known from traditional ayurvedic medicine, decrease leukotriene synthesis in vitro. Case reports suggest a clinical role for that drug.

Methods: Outpatients with active RA have been enrolled into a multicenter controlled trial. Patients received 9 tablets of active drug (3600 mg) or placebo daily in addition to their previous therapy. Doses of NSAIDs could be adjusted on demand. Efficacy parameters, Ritchies Index for swelling and pain, ESR, CRP, pain on VAS and NSAID dose were documented at baseline and 6 and 12 weeks after initiation. Mean values and medians were calculated to compare the groups for significant or clinically relevant change

Eingegangen: 12. Dezember 1997
Akzeptiert: 16. Januar 1998

Dr. med. O. Sander (✉)
Dr. med G. Herborn · Prof. Dr. med. R. Rau
Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen
Rheumatologische Klinik
Rosenstraße 2
D-40882 Ratingen

from baseline or difference between both groups at any time point of observation.

Results: A total of 78 patients were recruited in 4 centers, the data have been published in abstract form. Only 37 patients (verum 18, placebo 19), enrolled in Ratingen were available for detailed efficacy and safety analysis. All evaluations in these patients were performed by one investigator (G.H.). There was no subjective, clinical or laboratory parameter showing a significant or clinically relevant change from

baseline or difference between both groups at any time point of observation. The mean NSAID dose reduction reached levels of 5.8% (H15) and 3.1% (placebo). One patient in each group showed a good response in all parameters but 4 patients in each group worsened. The others showed no alteration of their disease.

Conclusion: Treatment with H15 showed no measurable efficacy. Controlled studies including a greater patient population are necessary to confirm or reject our results.

Schlüsselwörter Chronische Polyarthrit – Leukotriene – 5-Lipoxygenasehemmung – H15 – Ayurvedische Medizin

Key words Rheumatoid arthritis – leukotriens – 5-lipoxygenase inhibition – H15 – ayurvedic medicine

Einleitung

In der medikamentösen Therapie der chronischen Polyarthrit hat sich das Konzept einer Basistherapie, verbunden mit einer symptomatischen Therapie mit Steroiden und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bewährt. Oft reicht aber diese Therapie nicht aus, eine komplette Unterdrückung aller Symptome bei guter Verträglichkeit zu erreichen. Es wird daher nach adjuvanten Therapien mit guter Verträglichkeit und der Möglichkeit einer zusätzlichen Wirkung gesucht. Insbesondere bei Patienten ist die Akzeptanz pflanzlicher Wirkstoffe sehr hoch.

Aus der ayurvedischen Medizin sind analgetische und antiphlogistische Effekte des indischen Weihrauchs (*Boswellia serrata*) bekannt. Harzextrakte dieser Pflanze stehen als H15 zur Verfügung und sind im Schweizer Kanton Appenzell als Medikament zugelassen. Neben ersten Berichten über eine Wirksamkeit beim perifokalen Ödem maligner Gliome (2) gibt es in den Medien publizierte Fallberichte über teils deutliche Besserungen bei rheumatischen Erkrankungen. Diese führen nicht selten zu einer Flut an Nachfragen bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen dieser Therapien.

Zwischen 1987 und 1988 wurden zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie mit H15 im Rahmen zweier placebokontrollierter Pilotstudien in 4 Zentren insgesamt 78 Patienten mit chronischer Polyarthrit rekrutiert. Die Ergebnisse wurden danach als nicht publikationswürdig erachtet. Erst der *in vitro* Nachweis einer Hemmung der Leukotriensynthese von Neutrophilen durch H15 (14) weckte ein erneutes Interesse. Eine Meta-Analyse der Studien ergab nunmehr wesentliche und statistisch signifikante Besserungen unter H15. Die Ergebnisse wurden auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 1994 als Abstract präsentiert (9). Angeregt durch diese Darstellung erreichten uns zahlreiche Anfragen, die nur unzureichend beantwortet werden konnten, da eine Publikation bislang nicht er-

folgte. Wir entschlossen uns die vorliegenden Daten unter besonderer Berücksichtigung der von uns eingebrachten Patienten auszuwerten.

Methode

In zwei Studien wurden nach schriftlichem Einverständnis Patienten mit einer gesicherten chronischen Polyarthrit (mindestens 4 ACR-Kriterien), einem Alter über 18 Jahre und Ausschluß relevanter Kontraindikationen aufgenommen. Die beiden Studien unterschieden sich geringfügig in der applizierten Dosis (siehe unten), nicht aber in den Ein- und Ausschlußkriterien oder Meßgrößen.

Als Aktivitätskriterium wurden mindestens ein druckschmerzhaftes Gelenk, ein Ritchie-Index für Schwellung von mindestens 2 und eine Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (0–10) von 3 gefordert.

Basistherapien waren erlaubt, wenn sie seit mindestens 3 Monaten konstant waren und im Studienverlauf nicht verändert wurden. Steroide waren bis zu einer Dosis von 10 mg Prednisolonäquivalent erlaubt und sollten 4 Wochen vor und während der Therapie konstant bleiben. Steroidinjektionen sollten 4 Wochen vor und während der Prüfung nicht durchgeführt werden. Die Physiotherapie sollte nicht verändert werden. Eine Anpassung der NSAR war erlaubt und wurde dokumentiert.

Als Wirksamkeitskriterien dienten der Ritchie Index Schmerz (12), der Ritchie Index Schwellung, die Schmerzbeurteilung und Befindlichkeit des Patienten auf einer visuellen Analogskala, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP (in einer Studie) und die relative Änderung des Verbrauches an NSAR (–5 bis +5).

Die Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Als Sicherheitskontrollen wurden durchgeführt: Blutbild inklusive Differentialblutbild, Kreatinin, alkalische Phosphatase, γ -GT, GPT und Urinstatus.

Untersucht wurden die Patienten vor Therapiebeginn, nach 6 und 12 Wochen.

Als Medikation stand H15 und ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebo in Tablettenform (Blisterpackung) zur Verfügung. H15 ist ein harziger Auszug aus *Boswellia serrata*, auch Olibanum genannt. Es enthält neben Boswellinsäuren Öle, Terpene, Arabinose, Galaktose, Xylose, β -Sitosterine und Phlobaphene (4). Eine Tablette enthält 400 mg der Auszüge.

Patienten und Untersuchern war die Medikation nicht bekannt. In beiden Studien wurden die Patienten in der ersten Woche mit 3×1 Tablette behandelt. In den folgenden 11 Wochen erfolgte die Weiterbehandlung in der ersten Studie mit 3×3 Tabletten, in der zweiten mit 3×2.

Neben einer deskriptiven Statistik wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen durch den parametrischen t-Test und den nicht parametrischen Wilcoxon Test (two-sided) auf mögliche Signifikanz überprüft.

Ergebnis

In beiden Studien wurden insgesamt 78 Patienten behandelt und dokumentiert. Von den 47 Patienten der ersten Studie wurden 22 in Emmerich und 25 in Ratingen behandelt. Die 31 Patienten der zweiten Studie verteilten sich auf Ingolstadt (8 Pat.), Bad Aibling (11 Pat.) und Ratingen (12 Pat.). Da sich die Studien nur marginal unterschieden und bezüglich der Ansprechquote keine Unterschiede bestanden, wurden sie zur Erhöhung der Sensitivität der statistischen Tests durch den Sponsor (9) wie auch in dieser Arbeit zusammengefaßt.

Lediglich die Daten der in Ratingen therapierten Patienten standen uns zur Auswertung zur Verfügung. Mit insgesamt 37 Patienten (18 Verum, 19 Placebo) repräsentieren sie nahezu die Hälfte aller Patienten. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt und belegen eine homogene Randomisierung. Alle Patienten konnten über 12 Wochen von einem Untersucher (G.H.) untersucht werden.

Insgesamt 4 Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Unter Verum kam es zu einer leichten Stomatitis, die nach einer Therapiepause sistierte und nach Reexposition nicht wieder auftrat. Unter Placebo kam es zu einem mittelstarken Exanthem, welches sich nach einer Therapiepause besserte aber nach Reexposition wieder auftrat. Ferner wurde einmal eine heftige Übelkeit unter Placebo beobachtet. Die Medikation wurde ausgesetzt aber der Patient weiter dokumentiert. Bei einem dritten Patienten unter Placebo wurde eine Zunahme der Gelenksbeschwerden als Nebenwirkung leichter Intensität gewertet. Unerwünschte Laborwertveränderungen wurden nicht beobachtet.

Tab. 1 Demographische Daten

Median, Bereich	Verum (n=18)	Placebo (n=19)
Alter (Jahre)	47; 19–69	53; 27–70
Krankheitsdauer (Jahre)	8,75; 1–23	9; 2–30
Ritchie Schwellung (0–69)	10; 2–31	9; 2–30
Ritchie Schmerz (0–78)	11; 2–52	19; 3–55
Ruheschmerz (VAS, 0–10)	4,6; 0,5–7,1	3,9; 0,4–8,0
Befinden (VAS, 0–10)	5,0; 0,7–10,0	4,7; 1,1–8,0
BSG (mm/1. Stunde)	19; 4–71	25; 3–93
CRP (mg/l)	11,5; 0–58	12; 0–47
Parenterale Goldsalze (n=)	11	11
Auranofin (n=)	1	2
(Hydroxy-)Chloroquin (n=)	2	2
D-Penicillamin (n=)	1	0
Sulfasalazin (n=)	1	0
Ohne Basistherapie (n=)	2	4
Orale Steroide (n=)	2	0
Vorherige Steroidinjektionen (n=)	4	7
Diclofenac (n=)	6	6
Piroxicam (n=)	5	1
Naproxen (n=)	2	3
Indometacin (n=)	1	4
Ibuprofen (n=)	2	3
Ohne NSAR (n=)	2	2

VAS=visuelle Analog-Skala, BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren, CRP=C-reaktives Protein, NSAR=nichtsteroidales Antirheumatikum

Ein Patient verweigerte ab der 6. Woche die weitere Einnahme der Medikation (Verum), er wurde aber regulär über 12 Wochen dokumentiert.

Die Therapie mit dem Studienmedikament konnte nach 12 Wochen bei allen Patienten problemlos beendet werden, ohne daß es nachfolgend zu einer Verschlechterung kam.

Der Verbrauch an NSAR konnte in der Verum-Gruppe bei 4 Patienten reduziert werden, er stieg bei 2 Patienten an. Die mittlere Einsparung betrug 5,8%. Unter Placebo war eine Reduktion bei 3 Patienten möglich, eine Erhöhung bei 2 Patienten nötig. Die mittlere Einsparung betrug 3,1%. Bei insgesamt 4 Patienten (Verum 1, Placebo 3) wurde während der Studie jeweils nach 6 Wochen, nach der zu diesem Zeitpunkt fälligen Untersuchung und Befunddokumentation, eine intraartikuläre Corticosteroidinjektion vorgenommen.

Eine deutliche Besserung (Rückgang des Ritchie Index für Schmerz und Schwellung um 50%, aber mindestens 4, Rückgang von BSG, CRP und subjektiver Schmerzeinschätzung um 20%) sämtlicher Parameter zeigten jeweils ein Patient unter Verum (6 Tabletten täglich) und Placebo. 2 weitere Patienten unter Verum zeigten eine Reduktion der Gelenkschmerzen und Schwellung parallel zu einem Anstieg von BSG und CRP.

Jeweils bei 4 Patienten beider Gruppen kam es im Verlauf zu einer klinischen Verschlechterung.

Tab. 2 Ritchie Index für Schwellung und Schmerz (Median, Bereich)

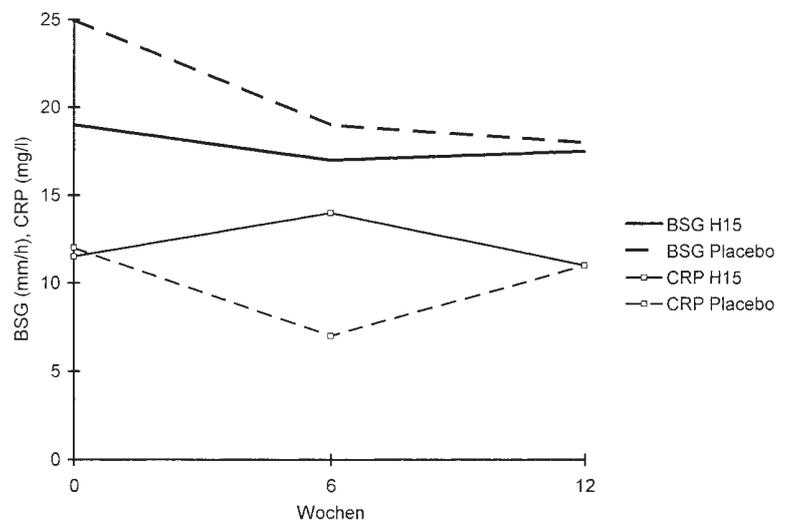
Woche	Verum (n=18)	Placebo (n=19)	Unterschied (p=)
Schwellung 0	10; 2-31	9; 2-30	0,59
Schwellung 6	8; 0-24	8; 1-41	0,64
Schwellung 12	12; 0-27	9; 2-35	0,36
Schmerz 0	11; 2-52	19; 3-55	0,17
Schmerz 6	11; 0-39	18,5; 1-60	0,24
Schmerz 12	8,5; 0-57	17; 3-53	0,15

Tab. 3 Subjektive Einschätzung von Allgemeinbefinden und Schmerz auf visueller Analog-Skala (Median, Bereich)

Woche	Verum (n=18)	Placebo (n=19)	Unterschied (p=)
Befinden 0	5,0; 0,7-10,0	4,7; 1,1-8,0	0,59
Befinden 6	4,9; 0,0-8,0	4,0; 1,0-10,0	0,47
Befinden 12	4,9; 0,0-10,0	4,2; 0,0-8,0	0,51
Schmerz 0	4,6; 0,5-7,1	3,9; 0,4-8,0	0,32
Schmerz 6	4,2; 0,2-9,0	4,0; 0,0-10,0	0,39
Schmerz 12	4,7; 0,0-10,0	3,6; 0,0-8,8	0,36

Der Ritchie Index Schwellung zeigte nach 12 Wochen, gemessen am Mittelwert, eine geringe Besserung zugunsten des Verum (85% des Ausgangswertes vs. 111%). Bei Betrachtung der Mediane verschlechterte sich die Verum Gruppe aber (120% vs. 100% unter Placebo).

Im Ritchie Index Schmerz war in beiden Therapiegruppen, im Mittel und Median eine Verbesserung erreichbar. Diese lag zwischen 77% (Verum, Median) und 92% (Verum, Mittelwert) der Ausgangswerte. Die korrespondierenden Werte der Placebo Gruppe lagen bei 86% und 89% (Tab. 2).

Abb. 1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) bei Patienten unter H15 und Placebo (Median)

In der subjektiven Einschätzung des Patienten auf einer visuellen Analogskala (0-10) verschlechterte sich der Schmerz von 4,6 auf 4,7 unter Verum und verbesserte sich von 3,9 auf 3,8 unter Placebo (Median). Die Befindlichkeit besserte sich, gemessen in gleicher Weise, von 5,0 auf 4,9 in der Verum und 4,7 auf 4,2 in der Placebo Gruppe (Tab. 3).

Unter Verum kam es zu einer Verminderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit von 19 auf 17,5 mm in der 1. Stunde und des CRP von 11,5 auf 11 mg/l (Median). Parallel besserte sich auch unter Placebo die BSG von 25 auf 18 mm/h und das CRP sank von 12 auf 11 mg/dl (Abb. 1).

Diskussion

Bei der Entstehung einer Arthritis spielen Metaboliten der Arachidonsäure eine wesentliche Rolle. Die zwei wichtigsten Wege führen über die Cyclooxygenasen zu den Prostaglandinen und über die 5-Lipoxygenase zu den Leukotrienen (10). Während die Cyclooxygenasen-1 und -2 in unterschiedlicher Affinität von NSAR gehemmt werden, haben diese keinen Einfluß auf die 5-Lipoxygenase (17).

Deren erste Metaboliten, die Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) und Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE), stimulieren die Superoxidsynthese der Neutrophilen und werden auch in Synovialzellen produziert (8). Leukotrien B₄ (LTB₄), Produkt einer weiteren Oxygenierung, ist chemotaktisch, fördert die Adhärenz der Leukozyten und erhöht die Migration von T-Lymphozyten in vitro (10). Es fördert die Synthese von IL-2 und γ -Interferon in T-Zellen und IL-1 in Monozyten (13). Durch Gluthation-S-Transferase entstehen LTC₄ und

LTD₄. Sie fördern die Proliferation von Fibroblasten, wenn die Prostaglandinsynthese gehemmt ist (1).

Als Tiermodell für die komplette Hemmung der Leukotriensynthese dient eine Maus mit einem Gendefekt für die 5-Lipoxygenase. Dieses Tier entwickelt sich völlig normal und kompensiert den Defekt über eine vermehrte Produktion von Prostaglandinen. Entzündungsreaktionen können in dieser Maus, im Gegensatz zum Wildtyp, durch Indometacin komplett unterdrückt werden (5). LTB₄ Antagonisten schwächen die kollageninduzierte Arthritis im Tiermodell deutlich ab (6, 7).

Harze aus *Boswellia serrata* hemmen dosisabhängig die Leukotriensynthese von Neutrophilen *in vitro*. Beschrieben wird eine nicht kompetitive Hemmung durch spezifische Bindung an die 5-Lipoxygenase durch Acetyl-11-keto- β -Boswellinsäure (14, 15). Im Tierversuch konnte ein günstiger Einfluß auf eine albumininduzierte Arthritis beobachtet werden (16). Eine dosisabhängige Reduktion des perifokalen Ödems bei malignen Gliomen wurde im Rahmen einer offenen Therapiestudie bei 29 Patienten entdeckt (2). Als Erklärung wird die Hemmung der Leukotriensynthese durch Gliomzellen diskutiert.

Die Hintergründe legen eine synergistische Wirkung von NSAR und H15 bei chronischer Polyarthrit nahe und lassen eine meßbare Reduktion der Entzündungsparameter erwarten.

1994 wurde eine Metaanalyse der Ergebnisse aller 4 Zentren als Abstract diskutiert (9) ohne daß eine Publikation folgte. Der Abstract wird in weiteren Publikationen als Beweis der Wirksamkeit zitiert (4). Ein Vergleich der Ratergebnisse mit dem Abstract ist nicht möglich, da die Ergebnisse mit Ausnahme des p-Wertes für den Unterschied der Gruppen nicht beschrieben wurden. Die Wirksamkeit von H15 bei Patienten mit chronischer Polyarthrit wird durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt. In Ratingen zeigten zwar 3 von 18 (16,7%) der Patienten der Verumgruppe und nur einer von 19 (5,2%) in der Placebogruppe eine Besserung der Ritchie Indices, dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant und klinisch irrelevant, zumal zwei der drei klinisch gebesserten Patienten gleichzeitig einen Anstieg der humoralen Entzündungsparameter erkennen ließen. Eine Besserung sowohl der klinischen wie auch der Laborparameter zeigte jeweils nur ein Patient in beiden Gruppen.

Bezüglich der Einsparung an nichtsteroidalen Antirheumatika, per Saldo in der Verumgruppe bei 2, in der Placebogruppe bei einem Patienten, bestand ebenfalls kein signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied. Die in der Verumgruppe insgesamt eingesparte Menge des NSAR betrug 2,7% mehr als unter Placebo.

Als mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen theoretisch antiphlogistischem Effekt durch Hemmung der Leukotriensynthese und dem fehlenden klinischen Korrelat könnte eine gleichzeitige Behandlung mit Cor-

ticosteroiden, NSAR oder Basistherapeutika angeführt werden.

Corticosteroide hemmen ihrerseits die Leukotriensynthese durch Verminderung der Freisetzung des Ausgangsproduktes, der Arachidonsäure (3). Die beiden mit oralen Steroiden behandelten Patienten zeigten denn auch keine Besserung unter H15. Da aber nur 2 der 18 Patienten der Verumgruppe orale Steroide, noch dazu in einer Dosis unter 10 mg, erhielten, spielt der Gesichtspunkt der gleichzeitigen Steroidbehandlung in unserer Studie keine Rolle.

Auch 32 Patienten mit früher chronischer Polyarthrit, die noch keine Basistherapie erhalten hatten, zeigten unter H15 (2400 mg/Tag) innerhalb der ersten 6 Therapiemonate keine Besserung. In der mit Auranofin (6 mg/Tag) therapierten Vergleichsgruppe besserten sich Ritchie Indices, subjektives Befinden, Laborparameter und Verbrauch an NSAR bei insgesamt 75% der Patienten signifikant und 25% der Patienten kamen in eine Remission (19).

Eine Therapiestudie mit dem Lipoxygenase-5 Inhibitor Zileuton bei 24 Patienten ohne begleitende NSAR-Therapie zeigte trotz einer *in vivo* Senkung des Leukotrienspiegels um 70% keinen Vorteil des Verum gegenüber Placebo bezüglich der Parameter Blutsenkungsgeschwindigkeit, Schmerz, Schwellung und subjektive Einschätzung während 4wöchiger Therapie (18).

Das experimentelle Mausmodell mit Leukotriensynthesedefekt (5) zeigt eine regelrechte Entzündungsreaktion mit Kompensation über eine verstärkte Nutzung der Prostaglandine. Die gleichzeitige Gabe von Indometacin erzielte aber bei dieser Maus einen antiphlogistischen Effekt, der deutlich über dem beim Wildtyp beobachteten lag. Diese Wirkungssteigerung legt sogar die gleichzeitige Gabe von NSAR bei Therapieversuchen mit Lipoxygenase Inhibitoren nahe.

Möglicherweise ist die in der Studie mit H15 gewählte Dosierung mit 2400 bis 3600 mg täglich nicht ausreichend zur suffizienten Hemmung der Leukotriensynthese *in vivo*. Pharmakokinetische Daten über erreichte Serum- und Gewebskonzentrationen des H15 liegen nicht vor. Im Vergleich der beiden Studien zeigte sich aber auch kein Vorteil der höheren Dosis.

Zusammenfassend kann eine adjuvante Therapie mit H15 bei Patienten mit florider chronischer Polyarthrit durch die vorliegenden Ergebnisse nicht gerechtfertigt werden. Die klinische Relevanz einer Leukotriensynthesehemmung durch Boswellinsäuren kann nur in größeren, placebokontrollierten Studien mit validierten Methoden geprüft werden. Die gleichzeitige Gabe von NSAR in konstanter Dosierung sollte für diese Studien gefordert werden.

Literatur

1. Baud L, Perez J, Denis M, Ardaillou R (1987) Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes: effect of indomethacin. *J Immunol* 138:1190
2. Böker D-K, Winking M (1997) Die Rolle von Boswelliasäuren in der Therapie maligner Gliome, Dt. *Ärztebl.* 94:A-1197-1199 (Heft 18)
3. Croxtall JD, Choudhury Q, Tokumoto H, Flower RJ (1995) Lipocortin-1 and the control of arachidonic acid release in cell signaling. *Biochem Pharm* 50:465-474
4. Etzel R (1996) Special extract of BOSWELLIA serrata (H15) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Phytomedicine* 3(1):91-94
5. Goulet JL, Snouwaert JN, Latour AM, Coffman TM, Koller BH (1994) Altered inflammatory responses in leukotriene-deficient mice. *Proc Natl Sci USA* 91:12852-12856
6. Griffiths RJ, Pettipher ER, Koch K (1995) Leukotriene B4 plays a critical role in the progression of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:517-521
7. Henderson WR (1992) The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 121:684-697
8. Heyworth PG, Karnovsky ML, Badwey JA (1989) Protein phosphorylation associated with synergistic stimulation of neutrophils. *J Biol Chem* 267:14935
9. Von Keudell C, Letzel H, Koepcke W, et al. (1994) Klinische Wirksamkeit des Weihrauchpräparates H15 bei rheumatoider Arthritis: Ein neues Therapieprinzip durch spezifische 5-Lipoxygenase-Inhibition? *Zeitschrift für Rheumatologie* 53:V144 (Abstract)
10. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ (1990) Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 323:645-655
11. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB (1986) Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem* 55:69-102
12. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. (1968) Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quart J Med* 37:393-406
13. Rola-Pleszczynski M, Chavaille PA, Lemaire J (1986) Stimulation of Interleukin-2 and interferon-gamma production by leukotriene B4 in human lymphocyte cultures. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 23:207
14. Safayhi H, Saller E-R, Ammon HPT (1995) Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto- β -boswellic acid. *Mol Pharmacol* 47:1212-1216
15. Saller E-R, Subramanian LR, Rall B, Hoernlein RF, Ammon HPT, Safayhi H (1996) Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *Br J Pharmacol* 117:615-618
16. Sharma ML, Bani S, Singh GB (1989) Antiarthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin (BSA)-induced arthritis. *Int J Immunopharmacol* 11:647-652
17. Smith WL, Meade EA, DeWitt DL (1994) Interactions of PGH synthase isoenzymes-1 and -2 with NSAIDs. *Ann NY Acad Sci* 744:50-57
18. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. (1995) Zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19:1537-1541
19. Weyand CM, Goronzy J, Fliedner G, Hunstein W (1988) Frühe Basistherapie der rheumatoiden Arthritis: Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 47:258-259 (Abstract 43)

A 36 MONTH COMPARATIVE TRIAL OF METHOTREXATE AND GOLD SODIUM THIOMALATE IN THE TREATMENT OF EARLY ACTIVE AND EROSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

H. MENNINGER, G. HERBORN,* O. SANDER,* J. BLECHSCHMIDT† and R. RAU

Department of Medicine I, Bavarian Red Cross Hospital for Rheumatic Diseases, 93074 Bad Abbach, *Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus, 40882 Ratingen and †Lederle Laboratories, Wolfstatshausen, Germany

SUMMARY

Objective. To compare the safety and efficacy of methotrexate (MTX) and gold sodium thiomalate (GSTM) in patients with active early erosive rheumatoid arthritis (RA) during 3 yr.

Methods. A total of 174 patients from two centres were randomly assigned to receive weekly i.m. injections of either 15 mg MTX or 50 mg GSTM for 1 yr in a double-blind fashion. Thereafter, the study was continued as an open prospective trial for an additional 2 yr with the same dose of MTX and half of the GSTM dose. Clinical and laboratory evaluations were carried out at baseline and at months 6, 12, 18, 24 and 36 in all patients, including withdrawals.

Results. An intention-to-treat analysis revealed inactivation ['clinical remission': no swollen/tender joints, erythrocyte sedimentation rate (ESR) of <20 mm/h in males and <30 mm in females, no corticosteroids within the last 4 weeks] in 33.3% of MTX patients and 37.9% of GSTM patients. The mean time to inactivation was insignificantly shorter with GSTM (MTX: 12.1 months; GSTM: 9.1 months; $P = 0.06$). At least marked improvement (>50% reduction of the number of swollen/tender joints and of the ESR) was found in 78.2% (MTX) and 87.4% (GSTM). Withdrawal from the study due to toxicity was recorded in 16.1% of MTX and 52.9% of GSTM patients after a mean time of 30.6 and 6.1 months, respectively ($P = 0.0001$). In MTX and GSTM non-completers, inactivation was recorded in 24.2 and 54.7% of all patients. Among completers (54 and 34 patients, respectively), significant improvement compared to baseline was noted in all seven clinical variables (morning stiffness, overall joint pain, count of tender/swollen joints, Lansbury articular score, functional score and grip strength), ESR and C-reactive protein without significant intergroup differences. The steroid-sparing effect appeared more pronounced with GSTM.

Conclusion. Over 36 months, treatment with MTX or GSTM induces inactivation ('clinical remission') of early and erosive RA in about one-third and at least marked improvement in four-fifths of patients (intention-to-treat analysis). Patients withdrawn from MTX or GSTM due to toxicity develop a clinical remission from the disease; this occurred more often with GSTM. Tolerability is significantly better with MTX.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Gold sodium thiomalate.

GOLD salts have already been used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) for more than seven decades. They are considered to improve clinical symptoms of the disease and to retard radiological progression [1–9]. Response is believed to be achieved in 13–73% of patients [4, 8–11]. Despite this wide range of efficacy, i.m. gold compounds, with gold sodium thiomalate (GSTM) as the main representative, belong to the core of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and are frequently used in the long-term treatment of RA. However, their role as remission-inducing drugs has been challenged [12, 13].

Nowadays, methotrexate (MTX) is the most widely used DMARD in the treatment of RA [14, 15]. Originally developed for the treatment of leukaemia almost 50 yr ago [16], this drug has been studied extensively since then, and is now known to induce and maintain a sustained clinical response in active RA [17–26].

MTX as well as GSTM have demonstrated the potential to reduce radiological joint damage [27–29]; however, complete remissions are considered to occur only rarely. Two trials compared the two substances

directly and showed similar efficacy in suppressing clinical symptoms and improving laboratory parameters [30, 31]. Both studies, however, had a short follow-up period and lacked power due to small sample sizes.

The aim of this study was to evaluate the long-term efficacy of MTX and GSTM in patients with active early RA. Parts of our data have been reported previously [32, 33].

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

Between 1986 and 1990, 174 patients aged 18–70 yr, with active RA for at least 4 months, were entered into a two-centre, randomized parallel trial, with 87 patients in each treatment group. At baseline, patients had to fulfil the ACR criteria for definite or classic RA [34], demonstrate erosive disease (defined as discontinuity of the cortical bone of 2 mm at at least one site), and present with active disease accompanied by the presence of three out of the following four criteria: (a) erythrocyte sedimentation rate (ESR) of >20 mm/h in men and >30 mm/h in women; (b) morning stiffness of ≥ 1 h; (c) ≤ 6 swollen joints; (d) ≥ 9 tender joints. Patients were excluded if they had joint deformities according to anatomical stage of $\geq III$ [35], radiographic changes according to Larsen

Submitted 20 October 1997; revised version accepted 1 June 1998.

Correspondence to: H. Menninger, Department of Internal Medicine I, BRK Rheuma-Zentrum, 93074 Bad Abbach, Germany.

stage of \geq III [36] at any joint, any pre-treatment with MTX or parenteral gold, treatment with any other disease-modifying drugs during the last 3 months, intra-articular steroid injections within the last 4 weeks, or evidence of severe systemic disease.

Therapy

Patients were randomly assigned to either 15 mg MTX or 50 mg GSTM, to be given by i.m. injection at weekly intervals during the first year. During the second and third years, GSTM was reduced to half by extending the injection interval to 2 weeks; MTX patients remained on their baseline dose. During the first year, the trial was conducted in a double-blind fashion. Thereafter, the study was continued openly until the end of the third year. None of the subjects received folate supplementation.

Temporary dose adjustments or pausing of therapy were permitted in the case of side-effects. The study drug was permanently discontinued if serious toxicities (e.g. white blood cell count $< 3000 \text{ mm}^3$, platelet count $< 100\,000 \text{ mm}^3$, liver function tests increased to greater than three times the upper normal limit, eosinophilia $> 12\%$ of white blood cell count, creatinine $> 1.3 \text{ mg/dl}$ or other side-effects of therapeutic importance) did not resolve, or if side-effects occurred again after reinstitution of the study medication. These patients were then switched to another DMARD, preferably the other study drug, or to the combination of MTX and GSTM at a tolerated dosing level, and followed according to protocol. Patients who discontinued their original therapy without a change to another DMARD were considered just pausing and were kept in their original group.

Prednisone ($< 10 \text{ mg/day}$) was stringently allowed and its use was recorded at each visit. Non-steroidal anti-inflammatory anti-rheumatic drugs, analgesics and physical therapy were used as demanded by actual requirements. Intra-articular corticosteroid injections ($\leq 20 \text{ mg}$ triamcinolone hexacetonide for a large joint and $< 5 \text{ mg}$ for a small joint) were permitted, but ought to be avoided within 4 weeks before the following clinical and laboratory visit.

Clinical measures

All 174 patients, including withdrawals, were assessed at baseline and at months 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 and 36. In brief, 38 joints of the upper and lower limbs were evaluated for tenderness and swelling (metacarpophalangeal joints I–V, proximal interphalangeal joints II–V, interphalangeal joints of the thumbs, wrists, elbows, shoulder joints, knee joints, ankle joints and metatarsophalangeal joints II–V). A Lansbury articular index [37] was derived for swelling (range 0–172). Morning stiffness was graded as follows: 1 for a duration of 0–15 min, 2 for 16–45 min, 3 for 46–90 min, 4 for 91–180 min and 5 for $> 180 \text{ min}$. Grip strength was measured with a sphygmomanometer in bar. A functional score, based on activities of daily living (normal = 100%), was also recorded [38]. Overall joint pain was assessed on a scale from

0 to 4 (0 = no; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = unbearable pain). Toxicity was recorded at each visit and classified according to its degree of severity [39].

Evaluation for efficacy

Response to treatment was graded as follows: (1) inactivation ('clinical remission'): no swollen/tender joint, ESR of $< 20 \text{ mm/h}$ for males and $< 30 \text{ mm/h}$ for females, and absence of systemic or intra-articular therapy with corticosteroids within the last 4 weeks; (2) marked improvement: reduction of joint count (swollen and tender joints) and of ESR to $\leq 50\%$ compared to baseline value; maximum daily dose of prednisone 5 mg during the last 4 weeks; (3) improvement: joint count and ESR between 51 and 80% compared to the baseline value; maximum daily prednisone dose 7.5 mg; (4) no change: joint count 81–120% compared to baseline; maximum daily prednisone dose $> 7.5 \text{ mg}$; (5) deterioration: joint count $> 120\%$ of baseline value or increase in daily prednisone dose beyond the baseline level. A patient with an increase in the prednisone dose compared to baseline could not qualify for grades 2–4.

In addition, based on the unweighted 28 joint count, a disease activity score (DAS) was calculated for baseline and all other time points [40].

Statistical analysis

A power analysis stated that a sample size of 160 patients (80 per treatment group) was needed to provide 80% power to detect a difference of 20% in clinical efficacy, defined as inactivation between the groups at an α level of 5%.

All patients were analysed on an intent-to-treat basis. Baseline characteristics of both groups were compared by *t*-tests for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables. Fisher's exact test was applied whenever expected cell counts were below five.

The primary outcome measure was the rate of inactivation observed under the originally randomized treatment and confirmed by at least one follow-up visit. The frequency of marked improvement was a secondary outcome measure. Survival curves were generated by the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to compare differences between treatment groups. In addition, concomitant treatment with glucocorticosteroids, rheumatoid factor and adverse events were evaluated by descriptive analysis.

For the purpose of a multivariate analysis, a Cox proportional hazard regression model was used in a stepwise fashion to examine the predictive nature of multiple factors for time to marked improvement and for time to inactivation.

A completer analysis was performed for all patients who remained on their randomized treatment for 36 months. Changes from baseline to month 36 within each group, as well as the difference between both groups, were tested, using the *t*-test for continuous variables (e.g. joint count, Lansbury index and ESR),

TABLE I
Patient characteristics at baseline

	MTX (n = 87)	GSTM (n = 87)
Age [mean ± s.d. (yr)]	54.2 ± 8.6	56.8 ± 10.4
Female (%)	60	72
Disease duration [mean ± s.d. (months)]	25.9 ± 38.6	21.9 ± 31.9
Disease duration <12 months (%)	60	62
On prednisone <10 mg/day (%)	38	33
Rheumatoid factor positive (%)	68	54
Morning stiffness (mean grade*)	3.36	3.41
Overall joint pain (mean grade†)	2.57	2.60
Tender joints (0–38) [mean ± s.d. (range)]	18.5 ± 8.5 (1–36)	20.0 ± 7.9 (7–37)
Swollen joints (0–38) [mean ± s.d. (range)]	15.3 ± 6.6 (6–32)	15.1 ± 7.2 (6–36)
Disease activity score	5.58 ± 0.78	5.64 ± 0.83
Lansbury index of swollen joints (0–172) [mean ± s.d. (range)]	65.9 ± 34.6 (7–143)	65.4 ± 35.8 (7–162)
Grip strength right hand (bar) [mean ± s.d. (range)]	0.3 ± 0.2 (0–0.8)	0.3 ± 0.2 (0–1.3)
ADL score (0–100)‡ (mean ± s.d.)	68.5 ± 18.9	70.3 ± 20.3
ESR (mm/1 h) (mean ± s.d.)	41.1 ± 24.5	40.6 ± 23.6
CRP (mg/100 ml) (mean ± s.d.)	4.1 ± 3.6	4.6 ± 4.4
Pre-treatment with DMARDs (%)	9	13

*Morning stiffness was graded: 1 = ≤15 min, 2 = 16–45 min, 3 = 46–90 min, 4 = 91–180 min, 5 = >180 min.

†Overall joint pain was graded: 0 = no, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = unbearable.

‡Full capacity = 100.

and the χ^2 statistics for categorical variables (e.g. response to treatment).

RESULTS

The baseline characteristics of all patients exhibited no significant intergroup differences (Table I). MTX and GSTM were given for an average time of 125.6 ± 49.8 and 98.4 ± 57.4 weeks, with average weekly doses of 14.0 ± 1.6 and 42.9 ± 8.0 mg, respectively. Fifty-four MTX and 34 GSTM patients completed 3 yr of treatment.

Intention-to-treat analysis

Efficacy. During the 3 yr of observation, 29 MTX patients (33.3% of all patients in that group) and 33 GSTM patients (37.9%) achieved confirmed inactivation of their disease ('clinical remission'), lasting until the end of the study in 26 and 28 patients (29.9 and 32.2%, respectively; Table II). The mean time to inactivation was insignificantly shorter in GSTM patients (MTX 12.1 months and GSTM 9.1 months; $P = 0.32$). At least marked improvement was achieved in 68 (78.2%) MTX patients and 76 (87.4%) GSTM patients after a median time of 5.8 and 5.9 months, respectively ($P = 0.13$; Fig. 1), lasting until the end of study in 56 MTX patients (64.4%) and 54 GSTM patients (62.1%).

Calculation of DAS in all 174 patients gave average baseline values of 5.58 ± 0.78 in the MTX group and of 5.54 ± 0.65 in the GSTM group, reflecting active disease. After 1, 2 and 3 yr, mean DAS was significantly reduced to 4.2 ± 1.28 , 3.7 ± 1.56 and 3.49 ± 1.45 in patients treated with MTX, and to 3.77 ± 1.42 , 3.60 ± 1.48 and 3.68 ± 1.49 with GSTM. With increasing amounts, we observed good responses (improvement of at least 1.2 in the DAS and a final DAS of ≤ 2.4 ; [40]) during the 3 yr period until the end of the first, second and third year in the MTX group at a

TABLE II
Response during the 3 yr course of the study (intention-to-treat analysis)

	MTX	GSTM
<i>All patients</i>	(n = 87)	(n = 87)
Inactivation	29 (33.3%)	33 (37.9%)
≥ marked improvement	68 (78.2%)	76 (87.4%)
<i>Completers</i>	n = 54	n = 34
Inactivation	32 (59.3%)	19 (55.9%)
≥ marked improvement	48 (88.9%)	32 (94.1%)
≥ minor improvement	53 (98.2%)	32 (94.1%)
No change or deterioration	1 (1.9%)	2 (5.9%)
<i>Non-completers</i>	n = 33	n = 53
Inactivation	8 (24.2%)	29 (54.7%)

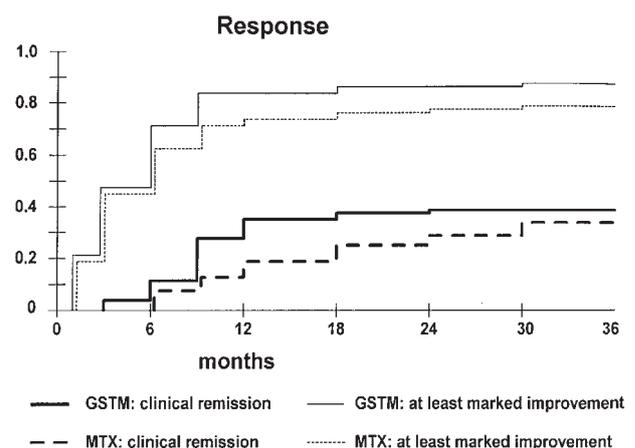


FIG. 1.—Kaplan-Meier curve showing the mean time to inactivation ('clinical remission') and to at least marked improvement among all patients (MTX and GSTM each 87 patients). The time to response was insignificantly shorter with GSTM (clinical remission: $P = 0.32$; at least marked improvement: $P = 0.13$).

rate of 17, 25 and 30%, and in the GSTM group at a rate of 28, 33 and 36%, respectively. Good responses at the end of the first, second and third year were observed at somewhat lower rates (MTX: 9, 19 and 28%; GSTM: 18, 26 and 24%). At least moderate responses (decrease in DAS of 1.2 and a final DAS of ≤ 3.7) were counted during the first, second and third year with increasing frequency in 67, 76 and 79% (MTX) and in 68, 74 and 75% (GSTM), and at the end of the first, second and third year in 53, 71 and 71% in the MTX group, and in 66, 69 and 61% in the GSTM group (intention to treat).

Adverse events. Adverse events with at least a probable relationship to study medication were found in both groups at a similar frequency (MTX: 81.6%; GSTM: 88.5%). The most frequently observed events were liver enzyme elevation (30.3%), nausea (18.6%), alopecia (12.4%), haematological events (10.3%), as well as mucocutaneous (9%), gastrointestinal (7.6%) and bronchopulmonary events (4.8%) in the MTX group, and exanthema (34.2%), stomatitis (14.2%), liver enzyme elevation (10.6%), haematological events (8.1%), nausea (7.5%), proteinuria (5.6%), alopecia (5%), elevation of creatinine (5%) and cough/pulmonary infiltration (2.5%) in the GSTM group.

Most adverse events were self-limited and mild (WHO grade of \leq II). More serious grades of \geq III were registered in 11.5% of MTX patients, including liver enzyme elevation (6.9%), and in 28.7% of GSTM patients, including mucocutaneous events (17.2%) and proteinuria (5.7%). Withdrawal due to toxicity was recorded in 14 (16.1%) MTX patients and 46 (52.9%) GSTM patients. Among these, four withdrawals from MTX and 24 withdrawals from GSTM experienced an inactivation of their disease. Withdrawal due to toxicity was seen in 16.1% of MTX and 52.9% of GSTM patients, the time to this event being significantly shorter with GSTM (6.1 months) than with MTX (30.6 months; $P = 0.0001$; Fig. 2).

Eight deaths were observed for reasons considered unrelated to study medication. Five deaths occurred

during treatment with MTX, three in male patients with acute heart attack, one in a hypertensive female with sudden intracerebral bleeding and one subsequent to polytrauma complicated by postoperative osteomyelitis. Two patients from the GSTM group died from heart attacks and one from severe upper gastrointestinal bleeding complicated by cardiopulmonary events; all three patients had discontinued GSTM 1–9 months prior to death.

Multivariate analysis

Multivariate Cox proportional hazard models were fitted to evaluate potential predictors of study outcome. Gender, age, disease duration, ACR functional stage and pre-treatment by other DMARDs were not associated significantly with time to inactivation or to marked improvement. Activity parameters (swollen joint count, Lansbury articular index, ESR) were able to predict outcome: patients with more active disease at baseline were less likely to reach inactivation or marked improvement of their disease (details not shown).

Analysis of completers after three years

Fifty-four MTX patients and 34 GSTM patients completed 3 yr on their original study medication. Both groups were comparable with respect to baseline features and also with the study population at baseline. Significant improvement was seen from baseline to month 36 in both treatment groups without any significant intergroup differences for all seven clinical and two laboratory parameters. Mean improvement of all parameters was insignificantly higher in the MTX completers compared to the GSTM completers. Functional score and grip strength increased more remarkably in the MTX group. The greatest improvement occurred in both treatment groups within the first 6 months. Thereafter, only minor further improvement occurred in both groups (Table III).

Inactivation during the course of the study was reported at a similar rate among MTX and GSTM completers (59.3% vs 55.9%; Table II). Marked improvement was recorded in 29.6 and 38.2% of patients. Thus, 88.9% of MTX patients and 94.1% of GSTM patients developed at least 50% improvement of tender/swollen joint count and of ESR with prednisone ≤ 5 mg/day. No change or deterioration was recorded in 1.9 and 5.9% of completers. Inactivation of their disease was experienced by eight out of 33 MTX non-completers (24.2%), in comparison with 29 out of 53 GSTM non-completers (54.7%).

Oral prednisone was given to 24.1% of MTX completers and 29.4% of GSTM completers at baseline. After 3 yr, the rate had decreased to 14.8% (MTX) and 2.9% (GSTM), with a reduction of mean daily dose (MTX: from 7.6 ± 4.1 to 5.2 ± 2.5 mg; GSTM: from 7.7 ± 4.6 to 2 ± 0 mg). Intra-articular corticosteroids were given to 55.5% of MTX completers and 73.5% of GSTM completers, with an average cumulative dosage of 86.6 mg (MTX) and 67.8 mg (GSTM). Probable or definite hip involvement developed in 10 (18.5%) MTX patients and five (14.7%) GSTM

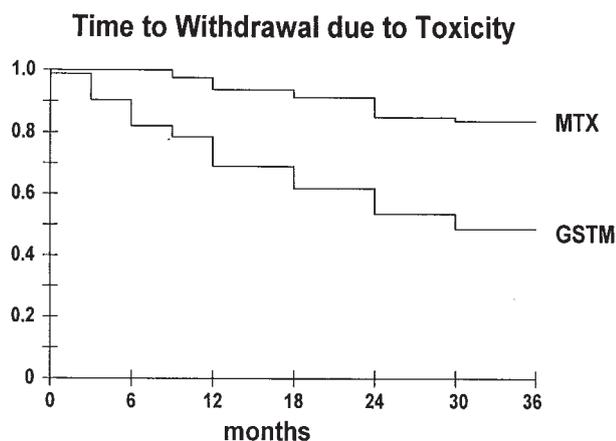


FIG. 2.—Kaplan–Meier curve showing the time to withdrawal due to toxicity among all patients (MTX and GSTM each 87 patients). This time was significantly longer with MTX treatment ($P < 0.0001$).

TABLE III
Clinical variables among completers

	MTX (n = 54)					P*	GSTM (n = 34)					P*	P†
	0	6	12	24	36		0	6	12	24	36		
Morning stiffness \geq 45 min (n/%)	47 (87.0)	16 (29.6)	18 (33.3)	14 (25.9)	13 (24.1)	sign.	31 (91.2)	17 (50)	10 (29.4)	10 (29.4)	16 (47.1)	sign.	ns
At least severe joint pain (n%)	28 (51.9)	8 (14.8)	10 (18.5)	5 (9.3)	8 (14.8)	sign.	18 (52.9)	8 (23.5)	5 (14.7)	4 (11.8)	8 (23.5)	sign.	ns
Tender joints (0-38)	17.61 \pm 8.26	10.74 \pm 9.11	10.11 \pm 8.68	8.19 \pm 9.80	7.04 \pm 8.61	sign.	19.09 \pm 8.96	14.45 \pm 11.24	10.74 \pm 11.37	9.97 \pm 11.0	10.97 \pm 12.29	sign.	ns
Swollen joints (0-38)	14.17 \pm 6.37	6.89 \pm 5.54	6.37 \pm 6.61	4.92 \pm 6.26	4.68 \pm 5.43	sign.	15.00 \pm 7.71	9.27 \pm 8.45	6.94 \pm 8.20	5.76 \pm 6.40	6.97 \pm 7.57	sign.	ns
Lansbury articular score (0-172)	66.07 \pm 34.62	28.46 \pm 24.61	25.61 \pm 27.04	19.81 \pm 25.62	24.21 \pm 25.43	sign.	71.68 \pm 39.11	34.52 \pm 34.90	31.29 \pm 43.54	26.38 \pm 31.26	34.82 \pm 38.91	sign.	ns
Functional score (0-100%)	68.05 \pm 19.78	81.35 \pm 28.26	79.18 \pm 19.05	84.80 \pm 14.32	81.06 \pm 20.82	sign.	69.38 \pm 22.66	76.43 \pm 16.93	80.26 \pm 22.26	82.48 \pm 14.98	76.23 \pm 17.88	sign.	ns
Grip strength right hand (bar)	0.3 \pm 0.18	0.46 \pm 0.22	0.48 \pm 0.28	0.48 \pm 0.3	0.44 \pm 0.31	sign.	0.31 \pm 0.23	0.39 \pm 0.26	0.44 \pm 0.31	0.39 \pm 0.32	0.41 \pm 0.38	sign.	ns
ESR (mm/l h)	42.4 \pm 24.6	19.9 \pm 17.1	18.8 \pm 16.0	17.6 \pm 14.2	15.7 \pm 13.0	sign.	37.7 \pm 21.0	24.6 \pm 19.3	20.4 \pm 22.0	18.6 \pm 16.8	17.8 \pm 17.7	sign.	ns
CRP (mg/dl)	3.8 \pm 3.5	1.8 \pm 2.0	1.8 \pm 2.4	1.3 \pm 1.5	1.1 \pm 1.6	sign.	4.4 \pm 3.9	2.4 \pm 2.6	2.2 \pm 2.6	1.9 \pm 2.3	1.4 \pm 1.9	sign.	ns

sign., $P < 0.05$; ns, not significant.

*Comparing month 0 with month 36.

†Comparing intergroup differences.

patients. Extra-articular manifestations of RA were noted in both groups in ~45% (e.g. rheumatoid nodules in 12 MTX and nine gold patients, hepatic involvement in 2 vs 1, respectively, lymphadenopathy in 10 vs 6, respectively, and cardiopulmonary involvement of one patient in each group).

DISCUSSION

To date, this study presents the largest comparative prospective trial of MTX and GSTM in patients with active and erosive RA with a 3 yr follow-up. We demonstrated inactivation of the disease as defined by arbitrary criteria (also called clinical remission; [32]) in 33.3% of MTX-treated patients and 37.9% of gold-treated patients, and at least marked improvement in 78.2 and 87.4%, respectively. These assessments were essentially confirmed by the calculation of DAS. Thus, we observed good responses, known to be associated with a halt of radiographic progression [41], in up to about one-third of patients in both treatment groups. Our success rates are clearly higher than those obtained in early-onset RA after 1 yr of treatment with MTX (7.5-15 mg/week orally), sulphasalazine or the combination of both, and with sulphasalazine or hydroxychloroquine [41, 42].

Our favourable results cannot be explained by a mix-up with undifferentiated polyarthritis syndrome, which carries an excellent prognosis [43], since all patients demonstrated joint erosion with a risk of poorer prognosis [44-46]. Instead, our beneficial results obtained after 3 yr are explained, at least in part, by the prolonged administration of MTX and GSTM during 3 yr, since our response rates after shorter time intervals were clearly smaller after only 1 yr of treatment [32].

With regard to MTX, another important reason for

the high response rates resides in the strictly i.m. route of administration, which seems to be more efficacious than oral dosing [47-50]. In addition, the MTX dose used in our trial was higher than that used in other studies [22, 42, 51-53], including one recently published trial comparing MTX with cyclosporin and the combination of both, where 10-12.5 mg/week orally was considered as the maximal tolerated dose [54, 55]. Compared to this study, we did really use higher dosing guidelines for MTX. Assuming an absorption rate of 73% [47], a parenteral dose of 15 mg would correspond to an oral dose of 20.5 mg [48]. Based on a bioavailability of 60 or 67% [48, 49], 15 mg i.m. would correspond to 25 or 22.4 mg, respectively, taken orally. We therefore do not believe that our dosing principles favoured a bias against MTX, although it has just been recently reported that individuals will experience significant improvement when the weekly dose is raised to the 17.5-22.5 mg range [14]. Such doses are associated with increased risk of withdrawal due to toxicity and therefore can hardly represent the basis for a comparative trial covering 3 yr.

With GSTM, the rate of inactivation was also higher (37.9%) than reported in previous short-term studies, with 'remission' rates of <20% [8, 10]. Long-term studies up to 3 yr revealed response rates between 37 and 73% [9-11]. Again, it seems that long-term therapy is associated with higher remission rates, despite varying criteria used for 'remission' [56]. Another reason for our high response rate observed with GSTM might be the dosage scheme, using more gold than usually reported. Some trials allowed treatment-free intervals between different courses of chrysotherapy [3, 5] or permitted larger intervals between subsequent maintenance injections up to 4 weeks [7, 8, 10, 11].

The gold regimen in our study was chosen because

it is known to achieve gold concentrations of 300–400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ serum, considered essential for steady-state conditions to exert clinical effectiveness, because of the gold binding to serum albumin. At lower levels, gold is believed to be less likely to be released into tissue, the presumed site of its action [57–59].

Comparison of different studies is often hampered by the use of different outcome parameters. Thus, many trials, including those conducted with MTX, used the ACR (former ARA) preliminary criteria for remission in RA [21, 22, 60–62]. Nowadays, however, these criteria are not considered useful for clinical trials due to the presumed low rate of remissions [63]. In addition, it has to be mentioned that neither the original Pinals criteria [62] nor the recent American College of Rheumatology Definition of Improvement Criteria [63] or the EULAR response criteria for RA [41] consider the requirements for glucocorticosteroids. This disadvantage severely influences the realistic assessment of effectiveness in the clinical setting. Therefore, we adhered to our arbitrary criteria for inactivation of the disease ('clinical remission') as already planned in our protocol several years before publication of the ACR and the EULAR criteria [41, 63]. Inactivation, in our definition, includes the absence of swollen/tender joints, a normal sedimentation rate and the absence of systemic and intra-articular therapy with corticosteroids within the last 4 weeks. Also, our criterion of marked improvement took into consideration the corticosteroid used (see Patients and methods).

We therefore believe that our response rates, obtained prospectively by our arbitrary criteria and confirmed by calculation of the DAS, are realistic and pertinent to the clinical situation. It should be noted, however, that the study was not blinded during the second and the third year, and that this could theoretically be a source of a bias for a high response rate. Yet our beneficial data from the open phase of our study receive credit by their continuous development out of the preceding blinded phase in the first year [32].

Among patients who completed the 36 month course of therapy, MTX and GSTM were similarly efficacious, with an insignificant advantage of MTX concerning the rates of improvement. The withdrawal rate due to toxicity seen with GSTM, as derived from the intent-to-treat analysis, was, however, three times higher (52.9%) than with MTX (16.1%). Similarly, the time to withdrawal was clearly in favour of MTX.

For a complete comparative appraisal of MTX and GSTM, one needs to take into account a two times higher rate of inactivation among gold non-completers, including especially those patients who were withdrawn from GSTM due to toxicity. As reported earlier [64–66], our data show that withdrawal due to toxicity occurs frequently in connection with clinical remission of RA, preferably in the case of treatment with GSTM. Also, other groups reported the coincidence between clinical remissions and side-effects of chrysotherapy, especially skin eruptions [67–69]. Therefore, our analysis clearly demonstrates the necessity to maintain follow-up not only for completers, but also non-

completers, until the very end of the study. However, this is usually not done in most therapeutic studies. Two short-term comparisons of MTX and GSTM demonstrated significantly more withdrawals among gold patients, but failed to report their outcomes [30, 31].

Both MTX and GSTM seemed to exert a corticoid-sparing effect which appeared more pronounced in patients under GSTM therapy. The use of corticosteroids was not guided by a strict protocol, except that >10 mg daily had to be avoided. Thus, a bias could theoretically be introduced into our evaluation. The differential effect of MTX and GSTM on steroid requirements should therefore be evaluated by future studies. It has to be mentioned, however, that the beneficial effects of MTX and GSTM observed in our study were largely independent of the use of corticosteroids.

Adverse events were noted in a considerable number of patients (81.6% MTX and 88.5% GSTM). Their nature did not differ from that seen in other studies. Some reached a WHO grade of \geq III (MTX in 11.5%, mainly liver enzyme elevation; GSTM in 28.7%, mainly mucocutaneous events and proteinuria). They all were self-limiting. None of our patients received folic acid, which had not been common practice when our study began in 1986.

Randomized trials comparing MTX with other DMARDs showed MTX to be superior or equal to azathioprine [70–73] and to auranofin [53, 61, 74]. A meta-analysis of studies comparing different DMARDs found MTX to be more efficacious than auranofin, and as effective as injectable gold, sulphasalazine and D-penicillamine [75]. These studies provided only crude or no information about corticosteroid requirements. In a recent study of the 'sawtooth strategy', 32% of patients entered remission (according to Pinals) after a mean treatment period of 6.2 yr, among them 35% being treated with systemic low-dose corticosteroids [76]. In comparison, significantly fewer patients in our study were treated with systemic corticosteroids. A direct comparison between the results from the 'sawtooth strategy' and our treatment groups is, however, not possible, due to different study designs and outcome parameters.

The radiological evaluation of X-rays from hands and forefeet showed comparable retardation of progression in both treatment groups [33], being confirmed by other studies concerning both MTX [27, 77] and injectable gold [7, 28, 29]. In addition, the long-term treatment with both drugs is able to induce repair of erosive changes [78, 79]. These findings give further important support for prolonged administration of MTX and injectable gold in erosive RA.

In conclusion, improvement in this study demonstrates that MTX and GSTM, upon long-term administration, exert a real disease-modifying effect, which is largely independent of concomitantly administered corticosteroids. Early and continuous treatment with either of these DMARDs permits much higher expectations with respect to a favourable outcome than previ-

ously assumed. Compared with other DMARDs, at the present time both MTX and GSTM constitute the best evaluated DMARD strategy for most cases of RA.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Thomas R. Zwingers for his valuable help in the statistical analysis of this study. We are very grateful to Dr Oliver Sangha for his helpful review and improving the manuscript. Supported in part by a research grant from Lederle Laboratories, Wolfratshausen, Germany.

REFERENCES

- Landé K. Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal. *Munch Med Wochenschr* 1927;74:1132-4.
- Ellman P, Lawrence JS. Gold therapy in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1940;314-6.
- Fraser N. Gold treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1945;4:71-5.
- Waine H, Baker F, Mettier SR. Controlled evaluation of gold therapy in rheumatoid arthritis. *Calif Med* 1947;66:295-6.
- Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicenter controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1961;20:315-34.
- Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973;16:353-8.
- Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double blind study. *Ann Intern Med* 1974;80:21-6.
- Furst DE, Levine S, Srinivasan R, Metzger AL, Bangert R, Paulus HE. A double-blind trial of high versus conventional dosages of gold salts for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:1473-80.
- Srinivasan R, Miller BL, Paulus HE. Long-term chrysotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:105-10.
- Kean WF, Anastassiades TP. Long term chrysotherapy. Incidence of toxicity and efficacy during sequential time periods. *Arthritis Rheum* 1979;22:495-501.
- Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J. Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. Changes in synovitis, radiologically detectable erosive lesions, serum proteins and serologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1982;25:540-9.
- Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;i:1108-11.
- Fernandez-Herlihy L. Requiem for gold? *Ann Intern Med* 1991;114:993-4.
- Kremer JM. Methotrexate update. [Editorial review] *Scand J Rheumatol* 1996;25:341-4.
- Pincus T, Brooks RH, Kim YW, Adams RF, Barber J, Barth WF *et al.* Methotrexate is continued over five years significantly longer than other second-line drugs in 536 private practice rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1990;33(suppl. 9):S40 (Abstract 181).
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF Jr, Solff JA. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93.
- Gross D, Enderlin M, Fehr K. Die immunsuppressive Behandlung der progredient chronischen Polyarthritits mit Antimetabolica und Cytostatika. *Schweiz Med Wochenschr* 1967;97:1301-10.
- Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1982;100:314-21.
- Karger T, Rau R. Methotrexat-Behandlung bei chronischer Polyarthritits. *Z Rheumatol* 1982;41:Abstract 164.
- Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75:69-73.
- Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C *et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
- Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman B *et al.* Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:167-75.
- Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992;35:138-45.
- Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, Champion GD, Harkness A, Lewis D *et al.* Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993;20:639-44.
- Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC *et al.* Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492-8.
- Kremer JM, Davies JMS, Rynes RI, Fink S, Lawrence DA, Petrillo GF *et al.* Every-other-week methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, A double-blind, placebo-controlled prospective study. *Arthritis Rheum* 1995;38:601-7.
- Rau R, Herborn G, Karger T, Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. A controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:1236-44.
- Luukkainen R, Isomäki H, Kajander A. Effect of gold treatment on the progression of erosions in RA patients. *Scand J Rheumatol* 1977;6:123-7.
- Ianuzzi L, Dawson N, Zein N, Kushner I. Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1983;309:1023-8.
- Morassut P, Goldstein R, Cyr M, Karsh J, McKendry RJR. Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, double blind 26-week trial. *J Rheumatol* 1989;16:302-6.
- Suarez-Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysine®) in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:753-6.
- Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis. 12-month data of a double blind parallel study of 174 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:345-52.
- Rau R, Herborn G, Sander O, Menninger H. Radiologic

- course of early rheumatoid arthritis treated with MTX or aurothiomalate (AU) in 174 patients. *Rheumatol Eur* 1996;25(suppl. 1):235 (Abstract).
34. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. Revision for diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-6.
 35. Steinbrocker O, Traeger CH, Battermann RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140:659-62.
 36. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977; 8:481-91.
 37. Lansbury J. Methods for evaluating rheumatoid arthritis. In: Hollander JL, ed. *Arthritis and allied conditions*, 9th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1966.
 38. Raspe HH, Kindel P, Vesterling K, Kohlmann Th. Change in functional capacity and pain intensity of 81 RA patients treated with Azulfidine RA or aurothiogluucose. Preliminary statistical assessment of a German multicenter study. *Z Rheumatol* 1987;46:71-5.
 39. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.
 40. Prevo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. 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.
 41. van Gestel, Prevo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
 42. Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Schatttenkirchner M, Meusser S, Paimela L *et al.* Sulfasalazine (SASP), methotrexate (MTX) and the combination (Combi) in early rheumatoid arthritis (RA): a double blind randomized study. *Z Rheumatol* 1997;56(suppl. 1):Abstract V 17.
 43. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, Roberts FK, Cathey MA. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J Rheumatol* 1993;20:2005-9.
 44. Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP Jr, Brooks RH, Pincus T. Rheumatoid arthritis: explanatory power of specific radiograph findings for patient clinical status. *Radiology* 1987;165:753-8.
 45. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow up study in 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25.
 46. van-Zeben D, Hazes JM, Breedveld FC, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP. Which clinical variables contribute to the physician's assessment of medium term outcome in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1993;20:33-9.
 47. Herman RA, Van Pedersen P, Hoffman J, Furst DE. Pharmacokinetics of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci* 1989;78:165-71.
 48. Auvinet B, Jarrier I, Le Levier F, Pegon Y, Turcant A, Allain P. Compared bioavailability of methotrexate administered orally or intramuscularly in rheumatoid arthritis. [Letter] *Presse Med* 1992;21:822.
 49. Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:611-4.
 50. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:86-90.
 51. Furst DE, Kremer JM. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:305-14.
 52. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP. Treatment of RA with methotrexate: A prospective open longterm study of 191 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1323-7.
 53. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL *et al.* Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:259-69.
 54. Furst DE. Clinical pharmacology of combination disease-controlling antirheumatic therapy (DCART)/DMARD therapy in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1998; 57:20-4.
 55. Tugwell P, Yocum D, Pincus T *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
 56. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Use of second-line drugs in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): Patterns of prescription and long-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 36(suppl.):S178 (Abstract).
 57. Lorber A. Monitoring gold plasma levels in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1977;2:127-46.
 58. Schattenkirchner M. Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107:1145-55.
 59. Rau R. Goldtherapie in der Praxis des niedergelassenen Arztes. *Aktuelle Rheumatol* 1988;13:214-9.
 60. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN *et al.* Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
 61. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF. Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:330-8.
 62. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
 63. Felson DT, Anderson JF, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C *et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
 64. Menninger H, Herborn G, Rau R, Elhardt D, Schmitt J. Randomised study of methotrexate (MTX) vs gold sodium thiomalate (GST) in patients (pat) with active rheumatoid arthritis (RA): Two-year data. *Arthritis Rheum* 1992;35(suppl.):S147 (Abstract).
 65. Rau R, Herborn G, Menninger H. Withdrawals from parenteral gold for toxicity show sustained improvement 16 months after discontinuation. *Arthritis Rheum* 1994;37(suppl.):S255 (Abstract).
 66. Rau R, Herborn G, Menninger H. Early RA patients withdrawn from gold treatment show sustained improve-

- ment 16 months after discontinuation. *Scand J Rheumatol*, 1994;suppl. 98:Abstract 139.
67. Bayles TB, Fremont-Smith P. Significant clinical remissions in rheumatoid arthritis resulting from 'sensitivity' produced by gold salt therapy. *Ann Rheum Dis* 1956;15:394-5.
68. Fremont-Smith P, Fremont-Smith K. Association between gold induced skin rash and remission in patients with rheumatoid arthritis. [Letter] *Ann Rheum Dis* 1990;49:271.
69. Caspi D, Tishler M, Yaron M. Association between gold induced skin rash and remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:730-2.
70. Hamdy H, McKendry RJR, Mierins E, Liver JA. Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:361-8.
71. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ *et al.* Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991;34:961-72.
72. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991;114:999-1004.
73. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH *et al.* Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992;35:849-56.
74. Weinblatt ME, Polsson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N *et al.* The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993;36:613-9.
75. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
76. Möttönen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the 'sawtooth' strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.
77. Reykdal S, Steinsson K, Sigurjonsson K, Brekkan A. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: effects on radiological progression. *Scand J Rheumatol* 1989;18:221-6.
78. Menninger H, Meixner C, Söndgen W. Progression and repair in radiographs of hands and forefeet in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1048-54.
79. Rau R, Herborn G. Healing phenomena of erosive changes in rheumatoid arthritis patients undergoing disease-modifying antirheumatic drug therapy. *Arthritis Rheum* 1996;39:162-8.

Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral gold salt and methotrexate

Oliver Sander, Gertraud Herborn, Elisabeth Bock, Rolf Rau

Abstract

Objective—To confirm the impression of a better outcome of patients withdrawn from parenteral gold salt therapy compared with those withdrawn from methotrexate.

Methods—Patients with early, active, and erosive RA were randomised for a double blind trial to receive either weekly 15 mg intramuscular methotrexate or 50 mg goldsodiumthiomalate. If the drug had to be withdrawn because of side effects treatment was continued with the other drug in still active disease. Patients with insufficient response were treated with a combination of both drugs. All patients were followed up by an extended clinical and radiographic evaluation.

Results—64 patients each were allocated to methotrexate and gold treatment. After 72 months a complete record was available for 88% of patients. Within the first 36 months 38 patients withdrew from gold treatment (95% because of side effects) and 23 patients withdrew from methotrexate (57% because of side effects). A significant 40% to 70% improvement of all parameters (erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, swollen and tender joints, radiological progression) compared with baseline was observed in patients completing their randomised treatment with gold or methotrexate. The same improvement over three years was seen in patients who withdrew from gold treatment, while patients withdrawing from methotrexate experienced a deterioration of their disease.

Conclusion—Withdrawals represent the majority of patients in long term drug trials. Patients with early RA stopping gold because of side effects show almost the same sustained improvement as patients continuing gold or methotrexate. Patients withdrawn from methotrexate experience a reactivation of their disease.

(*Ann Rheum Dis* 1999;58:281-287)

Methotrexate (MTX) and parenteral gold salts have been shown to improve clinical and laboratory parameters of disease activity and to reduce radiological progression thereby improving the outcome of rheumatoid arthritis. Randomised clinical trials could not demonstrate any difference in efficacy between patients treated with methotrexate or with parenteral gold.¹⁻⁵ MTX shows a rapid onset of

action and has been shown to be efficacious also in the long term treatment.⁶⁻¹¹ Usually, it is well tolerated, has a low drop out rate and therefore can be continued for a longer period of time than any other disease modifying anti-arthritis drug (DMARD).¹²⁻¹⁶ In comparison with methotrexate, parenteral gold treatment is complicated by higher toxicity related drop out rates.¹⁷⁻²³

Several authors have reported a marked improvement or even longlasting remissions in patients with gold related toxicity.²³ This clinical observation has never been confirmed by prospective clinical trials. For that reason we followed up over several years patients from a double blind study who discontinued a randomised treatment with parenteral gold salt (GSTM) or MTX.

Methods

PATIENTS

The study design has been outlined previously.² It was conducted as a double blind randomised parallel group trial comparing the efficacy of MTX and GSTM in patients with definite rheumatoid arthritis according to the American College of Rheumatology criteria.²⁴ At study entry all patients had active disease defined as the presence of three of the following criteria: (1) erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 20 mm 1st h in men and >30 mm 1st h in women; (2) morning stiffness > 1 hour; (3) > 6 swollen joints; (4) > 9 tender joints. Additionally, patients had to have erosive disease, defined as at least a 2 mm discontinuation of cortical bone at one site.

Patients were excluded if they had advanced disease with (1) deformities (for example, subluxation, ulnar deviation) or (2) serious radiographic changes according to Larsen stage III-V in any joint²⁵; patients were excluded if they had been treated with MTX or GSTM previously, if they had been treated with any other DMARD during the past three months, if they had had intra-articular corticosteroid injections within the previous four weeks or had conditions that preclude treatment with MTX or parenteral gold. All patients signed informed written consent to participate in the study.

TREATMENT

Patients were randomly assigned to weekly injections of 50 mg GSTM or 15 mg MTX in a double blind fashion during the first year. After unblinding at month 12 treatment was continued with the same dose in MTX treated

Department of Rheumatology, Ratingen, Germany

Correspondence to: Dr O Sander, Rheumatologie, Ev Fachkrankenhaus Ratingen, Rosenstr 2, 40882 Ratingen, Germany.

Accepted for publication 25 January 1999

Table 1 Baseline patient characteristics (mean values (SD))

	Completer	MTX withdrawals	GSTM withdrawals
Number	67	23	38
Female	70%	61%	71%
Rheumatoid factor positive	55%	65%	63%
Shared epitope positive (*0101, *0401, *0404, *0408, *1001 or *1402)	79%	39%	50%
Taking prednisone (<10 mg/day, %)	24%	26%	26%
Prednisone dose (when given, mg/day)	6.10 (2.02)	5.51 (2.19)	5.90 (1.56)
Disease duration (months)	16.5 (16.2)	16.3 (14.2)	16.6 (18.3)
Swollen joint count (0–38)	15.2 (6.8)	17.5 (6.6)	14.1 (6.6)
Tender joint count (0–38)	16.6 (6.9)	19.8 (9.1)	19.3 (6.2)
Erythrocyte sedimentation (mm 1st h)	37.2 (22.7)	36.5 (22.9)	38.9 (23.4)
C reactive protein (mg/l)	41.7 (40.1)	45.8 (39.2)	45.3 (40.2)
Pretreatment radiological progression (increase in Ratingen score/month)	0.53 (0.31)	0.29 (0.44)	0.41 (0.25)
Disease activity score	5.44 (0.75)	5.59 (0.73)	5.55 (0.84)

patients while the GSTM dose was reduced to 50 mg every second week. Patients who showed no improvement or a deterioration according to the predefined criteria (see below) after 12 months continued treatment with the combination of 50 mg GSTM and 15 mg MTX/week.

In case of intolerable side effects the study medication was paused for two weeks. If toxicity remained or reappeared, the corresponding study medication was stopped permanently. Withdrawn patients who showed a remission or at least a “marked improvement” were followed up without treatment until the disease flared up again. Patients with active disease were switched to the counter study medication.

Concomitant treatment with NSAIDs and prednisone in a daily dose < 10 mg was allowed, the doses were recorded.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATIONS

Clinical evaluations were done at baseline and after months 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, and 72 by the same physician (GH). All patients who completed the trial on their original study medication and those who discontinued the randomised treatment were examined according to study design.

Safety monitoring included a physical examination and control of laboratory parameters. All side effects were recorded according to the WHO classification.²⁶

Efficacy assessments included the number of tender and swollen joints (38 joints were counted: metacarpophalangeal (MCP) joints I–V, proximal interphalangeal (PIP) joints II–V, interphalangeal (IP) joints of the thumbs, wrists, elbows, shoulder joints, knee joints, ankle joints, metatarsophalangeal (MTP) joints II–V), C reactive protein (CRP), and ESR.

Response to treatment was defined as follows: (1) clinical remission: no swollen and < 2 tender joints; ESR < 20 mm 1st h in men, < 30 mm 1st h in women and no systemic or intra-articular corticosteroids during the past four weeks; (2) marked improvement: swollen joint count < 50% of baseline and daily dose of prednisone < 5 mg during the past four weeks; (3) improvement: swollen joint count at 51–80% of baseline and daily dose of prednisone ≤ 7.5 mg; (4) no improvement: swollen joint count at 81–120% of baseline; (5)

deterioration: swollen joint count of more than 120% of baseline values.

The response rates according to the European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria based on the disease activity score (DAS)²⁷ were calculated retrospectively.

Standardised radiographs of hands and forefeet were taken at baseline and after 6, 12, 24, 36, 48, 60, and 72 months. All radiographs were read by one observer (GH) blinded to patient identity and treatment but knowing the sequence of films. The radiographic destruction was measured semiquantitatively by a validated new scoring method²⁸ in 38 joints, respectively regions (IP joints of both thumbs, the PIP joints II–V, MCP joints I–V, Os naviculare, Os lunatum, radius, ulna, IP joints of both big toes, MTP joints II–V). Grading entails a semiquantitative evaluation of the destruction of the joint surface: grade 1 = definite erosion with < 20% destruction of the joint surface, grade 2 = 21–40%, grade 3 = 41–60%, grade 4 = 61–80%, grade 5 ≥ 80% destruction of the joint surface; total scores ranged from 0–190.

The radiological progression was calculated as the average monthly increase in the total score per patient. The pretreatment radiological progression was estimated by dividing the baseline score through the disease duration in months.

STATISTICAL ANALYSIS

Three cohorts were analysed: patients continuing randomised MTX or GSTM treatment for at least 36 months (completers) and patients discontinuing during the first 36 months (MTX withdrawals, GSTM withdrawals). MTX and GSTM completers were analysed as one group to increase statistical power of the tests, as there were no significant differences between both cohorts.^{2–4} Continuous variables were tested with a two tailed *t* test after confirming standardised distribution. Qualitative variables were tested according to χ^2 statistics.

Results

The study was started as a two centre study and included 174 patients.^{2–4} The prospective six year follow up of all patients was only performed in one centre: 128 patients were enrolled between December 1986 and January 1990. After randomisation 64 patients each

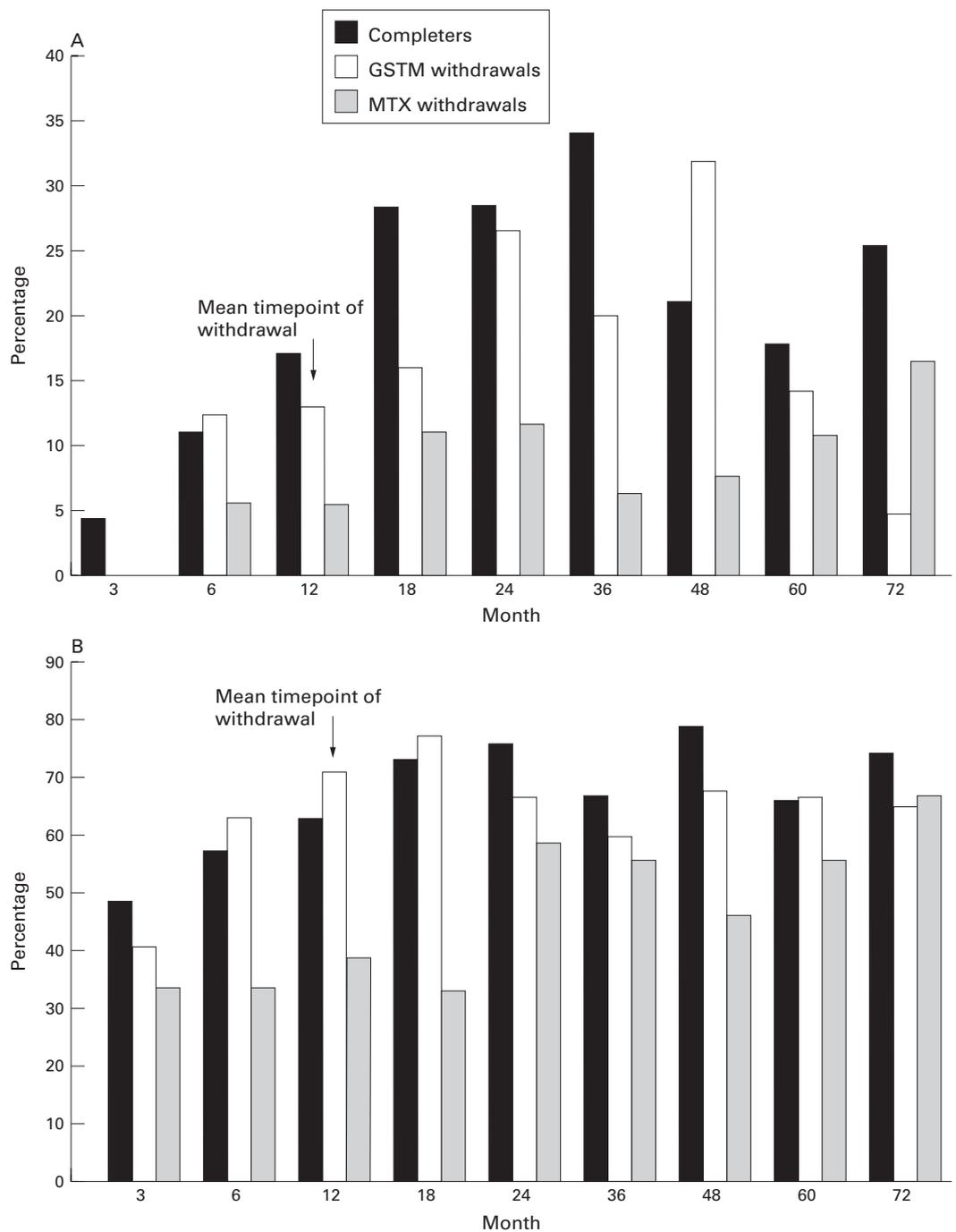


Figure 1 (A) Proportion of patients with good response according to the EULAR criteria in completers and withdrawals (GSTM and MTX). (B) Proportion of patients with moderate response according to the EULAR criteria in completers and withdrawals (GSTM and MTX).

were allocated to the MTX and GSTM treatment group, respectively. Baseline demographic data showed no significant differences between the patients in both treatment groups. There were also no significant differences between the completers, the MTX and the GSTM withdrawals (table 1). After 72 months a complete record of safety and clinical efficacy data as well as radiological progression was available for 113 patients representing 88% of the randomised population. Seven patients were deceased and eight patients were lost to follow up. During the first 36 months the majority of patients randomised for GSTM (38 of 64, 59%) stopped treatment. The mean time to discontinuation was 11.3 months (range 1–31). During the same period MTX treat-

ment was discontinued in 23 patients (36%) after a mean of 11.9 months (1–24). GSTM was discontinued significantly ($p < 0.05$) more often because of toxicity than MTX (95% *v* 57%), whereas lack of efficacy was observed more often in the MTX group (43% *v* 5%).

Twelve GSTM withdrawals continued treatment with MTX and 23 were followed up without DMARD treatment because they had reached remission or at least a predefined state of “marked improvement”. One patient died and two were lost to follow up. Eight of 10 MTX withdrawals related to a lack in efficacy were treated with the combination therapy according to the study design and two were lost to follow up. Eleven MTX withdrawals related to toxicity still had active disease with a flare up

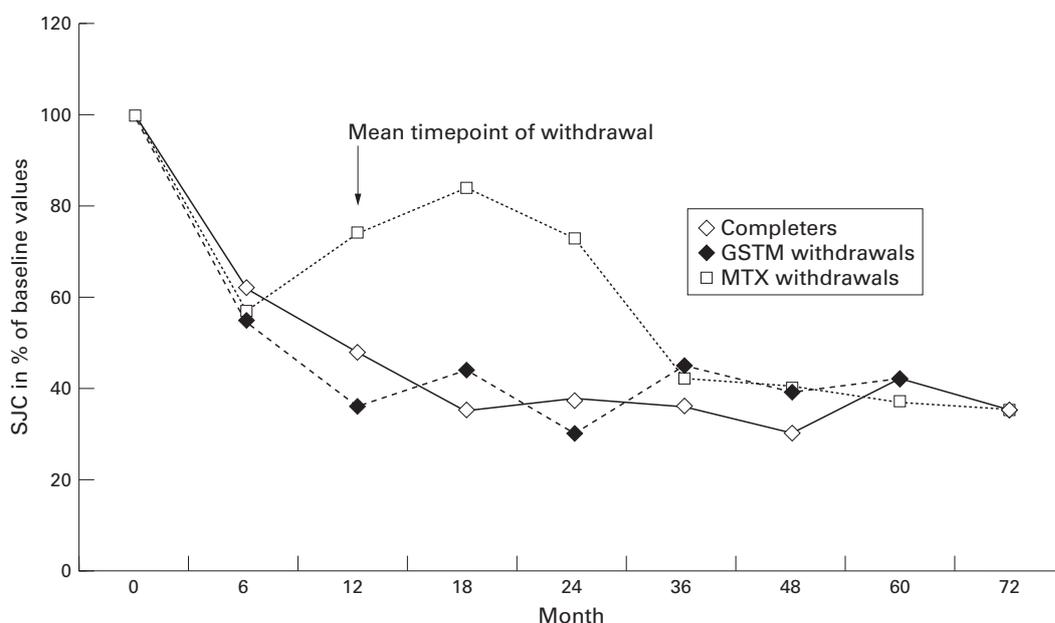


Figure 2 Swollen joint count in completers and withdrawals (GSTM and MTX). Response to treatment shown as percentage of baseline.

after discontinuation. All were consequently treated with GSTM but in three patients a lower dose of MTX was reintroduced in combination with GSTM because of an extended flare up, and two patients died.

The side effects in GSTM treated patients leading to discontinuation were exanthema (n=22), exanthema and stomatitis (n=7), stomatitis (n=3), alopecia (n=1), nausea (n=1), and neuropathy (n=1). Similar side effects also occurred in GSTM completers—exanthema (n=13), exanthema and stomatitis (n=5), stomatitis (n=2), and alopecia (n=1)—but did not lead to discontinuation of the drug. Also in MTX treated patients exanthema (n=5) and stomatitis (n=6) were not uncommon.

Table 2 Study status at month 36 (mean values (range))

	MTX	GSTM
Randomised (n)	64	64
Completers (%)	64	41
Withdrawals (%)	36	59
Time to withdrawal (months)	11.9 (1–24)	11.3 (1–31)
Withdrawal because of toxicity (%)	57	95
Withdrawal because of lack of efficacy (%)	43	5
Clinical remission at any time (completers) (%)	61	54
Time to remission (months)	13.7 (1–36)	13.0 (3–30)
Clinical remission at any time (withdrawals) (%)	26	58
Time to remission (months)	16.2 (6–36)	9.4 (1–30)

Table 3 Outcome parameters shown as percentage of baseline

Month	0	6	12	18	24	36	48	60	72	
SJC	completers	100	62	48	35	38	36	30	42	35
	GSTM withdrawal	100	55	36†	44†	30†	45	39	42	35
	MTX withdrawal	100	57	74*†	84*†	73*†	42	40	37	35
TJC	completers	100	63	52	43	42	45	35	48	50
	GSTM withdrawal	100	70	41	41	30	40	42	51	32
	MTX withdrawal	100	70	66	65*	53	56	48	58	37
ESR	completers	100	57	49	49	49	46	45	54	52
	GSTM withdrawal	100	61	52	41†	51	56	53	56	83*
	MTX withdrawal	100	75	91*	83*†	71	56	62	78	71
CRP	completers	100	56	48	44	35	32	27	32	27
	GSTM withdrawal	100	55	47†	44†	39†	42	40	31	39
	MTX withdrawal	100	88*	148*†	133*†	86*†	34	35	59	40

(*Significant difference compared with completers, †significant difference between GSTM and MTX withdrawals, ‡test, p<0.05).

The predominant reasons for withdrawal of MTX were lack of efficacy (n=10), nausea (n=7), nausea and arthralgia (n=2), and respiratory tract infection (n=2). All drug related side effects were mild or moderate according to the WHO criteria and resolved spontaneously within the observation period. Three patients died because of pre-existing cardiovascular disease (two myocardial infarctions, one cerebral insult).

The most favourable outcome, clinical remission, according to the predefined criteria, was reached by 58% of the completers. Sixty six per cent of the GSTM withdrawals but only 26% of MTX withdrawals fulfilled the criteria of clinical remission. The mean time to clinical remission in GSTM withdrawals was 9.4 months (range 1–30), approximately two months before withdrawal. The improvement was transient in some patients but nine GSTM withdrawals (24%) were still in remission after 36 months and 12 patients (32%) showed marked improvement. In contrast with gold withdrawals the mean time to remission within the MTX withdrawals was 16.2 months (6–36)—on average 4.3 months after withdrawal (table 2).

The data were confirmed by the EULAR response criteria, retrospectively. The proportions of patients with a good response (DAS < 2.4) and moderate response (DAS decrease > 1.2) are shown in figure 1A and B. Completers and GSTM withdrawals show the same favourable results being superior to MTX withdrawals.

In GSTM withdrawals swollen and tender joint counts declined to an average of 30% of baseline values at month 24 (12 months after withdrawal) compared with 40% in completers. In contrast, MTX withdrawals improved only to 70% of baseline values in the swollen joint count (SJC) and 53% in the tender joint count (TJC). Later in the course of the disease

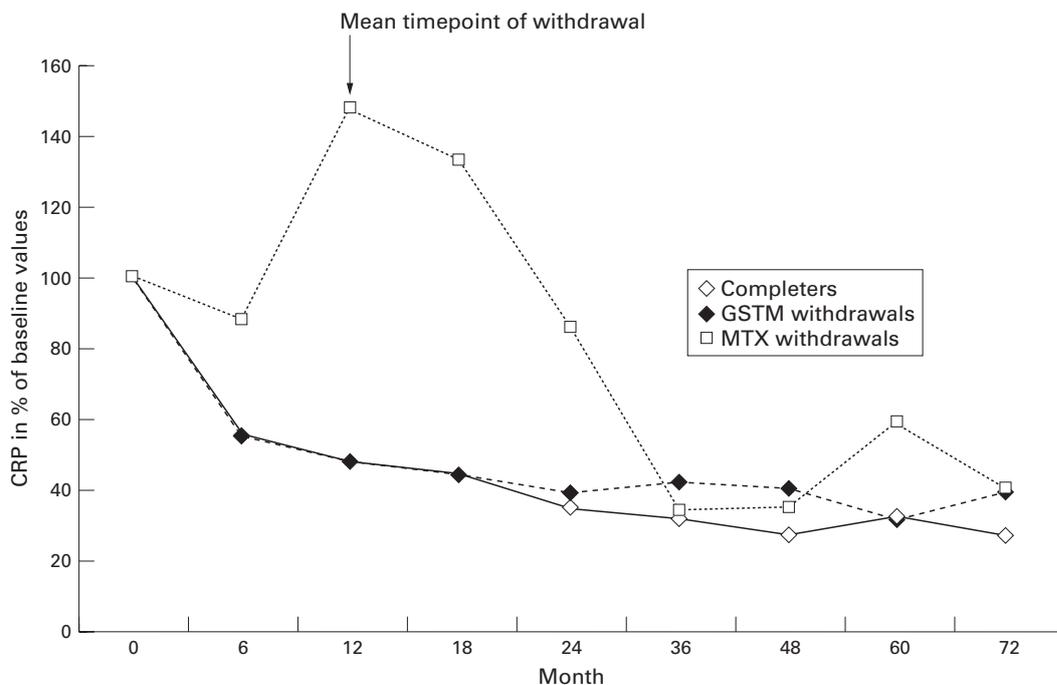


Figure 3 C reactive protein in completers and withdrawals (GSTM and MTX). Response to treatment shown as percentage of baseline.

the average values of the three cohorts assimilated reaching 35% for SJC and 32%–50% for TJC at month 72 (table 3, fig 2).

ESR and CRP were reduced to on average 50% in completers and GSTM withdrawals already after 12 months. The decline of the ESR in the MTX withdrawals was significantly smaller reaching an value of only 91% of baseline after 12 months. In addition the CRP concentrations increased to 148% of baseline after 12 months. At month 36, after treatment had been changed, MTX withdrawals showed the same improvement as completers (table 3, fig 3).

The increase in the Ratingen score per month from the beginning of joint symptoms to the start of treatment was calculated to be

0.53 in the group of completers, 0.41 in GSTM withdrawals and 0.29 in MTX withdrawals. During treatment the slope of radiographic progression in the group of completers decreased to 0.30/month between month 12 and 24 with further decrease thereafter. In the group of GSTM withdrawals the progression rate decreased from 0.41 during the first six months of treatment to 0.17 during the second year of treatment, remaining low up to month 48 and gradually increasing thereafter. In contrast, MTX withdrawals showed an increase in radiographic progression from 0.69 during the first half year to 0.86 during the second half year and decreasing after the start of gold or combination treatment. Between month 48 and 60 the progression rate was the same in

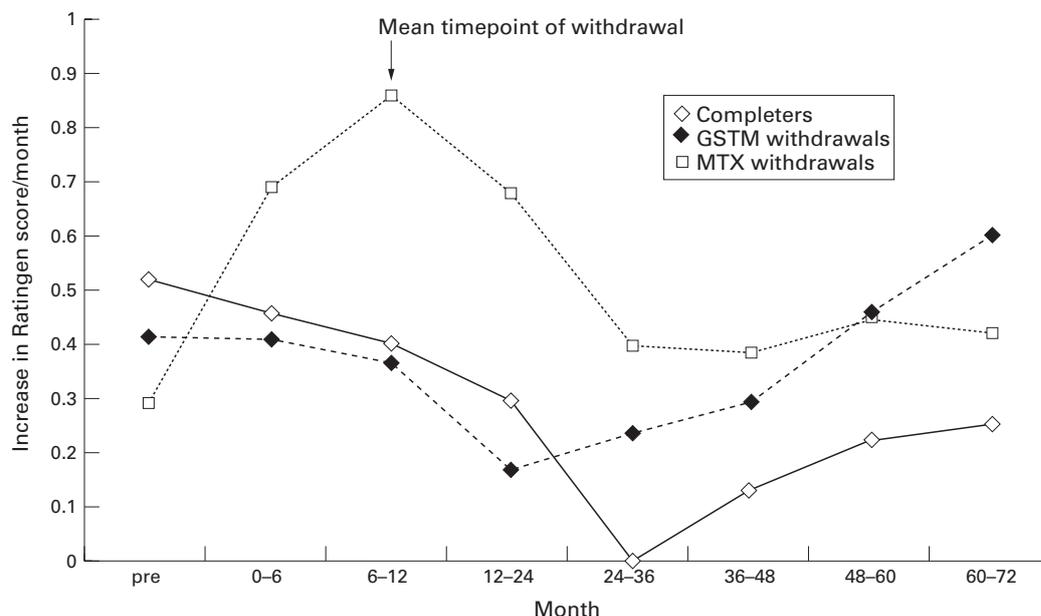


Figure 4 Slope of radiological deterioration in completers and withdrawals (GSTM and MTX). Average increase in Ratingen score per month.

Table 4 Radiological progression (increase in Ratingen score per month, mean values, (standard deviation))

Month	pre	0-6	6-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72
Completers	0.52 (0.46)	0.46 (0.49)	0.40 (0.5)	0.30 (0.78)	0.00 (0.81)	0.14 (0.20)	0.23 (0.52)	0.26 (0.42)
GSTM withdrawals	0.41 (0.48)	0.41 (0.52)	0.37 (0.59)	0.17† (0.35)	0.24 (0.36)	0.30 (0.60)	0.47 (0.61)	0.61* (0.86)
MTX withdrawals	0.29* (0.45)	0.69 (0.99)	0.86* (1.03)	0.68† (0.85)	0.40 (0.33)	0.39* (0.35)	0.46 (0.46)	0.43 (0.60)

(No progression, score increase = 0; slight progression, score increase <0.3/month; marked progression, score increase ≥0.3/month, *significant difference compared with completers, †significant difference between GSTM and MTX withdrawals, *t* test, *p*<0.05).

both cohorts withdrawn from randomised treatment while patients continuing treatment still had a low progression rate (table 4, fig 4).

In the GSTM withdrawal cohort 14 of 38 patients (37%) showed no radiographic progression from the beginning of treatment, compared with 21 of 67 (31%) in the group of completers and 6 of 23 (26%) in the group of MTX withdrawals.

Discussion

Parenteral gold salts²⁹⁻³⁸ and MTX^{6-11 39 40} modify the course of rheumatoid arthritis when given in sufficient doses over a longer period of time. Although the mode of action may be different both drugs extend a similar efficacy in patients with early erosive rheumatoid arthritis.^{2-4 15} In several trials and meta-analyses drug survival for MTX has been shown to be significantly longer than that for gold treatment because of a higher toxicity related withdrawal rate in gold treated patients^{3 14 41} with more than 50% of patients dropping out within 36 months. Withdrawals are often described as treatment failures, their outcome is usually not reported in the publication of clinical trials, and these patients are not followed up prospectively for a longer period of time. The only prospective trial performed by the Empire Rheumatism Council^{42 43} failed to demonstrate an additional beneficial effect in patients suffering from gold induced toxicity.

This is the first prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised DMARD trial.

Our data are based on a follow up rate of 88% after 72 months and therefore represent the vast majority of patients recruited for a DMARD trial in early erosive rheumatoid arthritis. Patients withdrawn from the randomised treatment were treated in a standardised fashion and followed up the same way as patients continuing treatment.

Relevant and significant differences could be demonstrated in the clinical and radiological course of patients withdrawn from GSTM and MTX treatment.

MTX improves the course of rheumatoid arthritis only when the treatment is continued in a sufficient dose. MTX treated patients who were later withdrawn showed only a transient improvement after the start of MTX treatment lasting a mean of three months and worsened thereafter. These patients showed a sustained improvement only after starting GSTM as monotherapy or in combination with MTX.

A worsening (relapse) after discontinuation of MTX is a common clinical experience and has been confirmed in numerous trials.^{11 44} Even the four week discontinuation of "insufficient" MTX treatment before starting treat-

ment with novel drugs resulted in a flare up in the majority of patients.⁴⁵ A trial on elective drug discontinuation in patients being in remission showed a significant deterioration in patients receiving placebo when compared with patients continuing their DMARD treatment.⁴⁶

In our study, patients withdrawn from gold treatment demonstrated an improvement of 40% to 70% in all clinical parameters similar to patients who continued their randomised treatment. (The good clinical condition of the patients at the time of their discontinuation may reflect the tendency of patients doing well to discontinue treatment for minor side effects.) This improvement was sustained for an average of 24 months after discontinuation of the drug even in patients without further DMARD treatment. Twenty four months is also the duration of gold induced remissions reported by others.^{23 47}

Completers and withdrawals had a comparable disease activity at baseline and after six years. The reversibility of the improvement in the GSTM withdrawals and the transient deterioration in MTX treated patients after withdrawal, improving again after introduction of gold treatment, indicates a treatment effect and cannot be explained by a selection of patients with milder or more severe disease.

As the beneficial effect in GSTM withdrawals seems to be limited in duration in many patients, a remission keeping strategy seems to be necessary. After a temporary discontinuation of treatment a further course of gold could be started as soon as the side effects have disappeared⁴⁸ or treatment could be continued with a very low dose despite the existence of side effects.⁴⁹ Ten Wolde *et al* described a better 12 month outcome in patients continuing DMARD treatment in remission compared with patients stopping and reintroducing after a flare up⁵⁰ confirming the preference for continued treatment.

The clinical observation of a marked improvement or even longlasting remission in patients with gold related toxicity has been confirmed by this prospective six year trial.

In addition, our data support the need for a modification of trial designs: as withdrawals represent the majority of patients in long term drug trials they should not be excluded from efficacy analysis. (Clinically relevant differences between MTX and GSTM treatment are more likely to be detected in withdrawals than in completers). Patients stopping treatment because of relatively mild side effects, being in remission or marked improvement should not be regarded as treatment failures.

We thank Ms Gudrun Krüger for her secretarial work.

Funding: the trial was sponsored in part by a research grant from Lederle Laboratories.

- 1 Morrasut T, Goldstein R, Cyr M, Karsh J, McKendry RJR. Goldsodiumthiomalat compared to low-dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis - a randomised double-blind 26-week trial. *J Rheumatol* 1989;16:302-6.
- 2 Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:345-52.
- 3 Menninger H, Herborn G, Blechschmidt J, Sander O, Rau R. A 36-month comparative trial of methotrexate and gold-sodiumthiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1060-8.
- 4 Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomised controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998;37:1220-6.
- 5 Suarez-Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomised controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate. *J Rheumatol* 1988;15:753-6.
- 6 Kremer JM, Phelps CT. Longterm prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:138-45.
- 7 Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE, Fraser PA, Maier AL, Falchuk KR, et al. Longterm prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84-month update. *Arthritis Rheum* 1992;35:129-37.
- 8 Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF. Methotrexate in rheumatoid arthritis: effects on disease activity in a multicenter prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:34-8.
- 9 Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Davres JP, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1323-7.
- 10 Hanrahan PS, Scrivens GA, Russell AS. Prospective long term follow-up of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: toxicity, efficacy and radiological progression. *Br J Rheumatol* 1989;28:147-53.
- 11 Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997;24:1881-9.
- 12 Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in RA: A 14 year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
- 13 Pincus T, Brooks RH, Kim YW, Adams RF, Barber J, Barth WF, et al. Methotrexate is continued over five years significantly longer than other second-line drugs in 536 private practice rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:40.
- 14 Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-60.
- 15 Hernández-García C, Jover JA, Morado IC, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B, Macarrón P, et al. Gold salts and methotrexate in daily practice. Short-term safety and efficacy in rheumatoid arthritis. [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S51.
- 16 Keyszer G, Keyszer C, Kruse R, Keyszer M. The long-term efficacy and safety of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). Results of a meta-analysis of 1681 patients with rheumatoid arthritis (RA). [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39:S106.
- 17 van Gestel A, Koopman R, Wijnands M, van de Putte L, van Riel P. Mucocutaneous reactions to gold: a prospective study of 74 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1814-19.
- 18 Srinivasan R, Miller BL, Paulus HE. Long term chrysi-otherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:105-10.
- 19 Lockie LM, Smith DM. Forty seven years experience with gold therapy in 1019 rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1985;13:238-46.
- 20 Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Saunders LD, Russell AS. Use of second line drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta. Patterns of prescription and longterm effectiveness. *J Rheumatol* 1995;22:836-43.
- 21 De La Mata J, Blanco FJ, Gomez Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-5.
- 22 Svensson A, Theander J. Skin rashes and stomatitis due to parenteral treatment of rheumatoid arthritis with sodium aurothiomalate. *Ann Rheum Dis* 1992;51:326-9.
- 23 Caspi D, Tishler M, Yaron M. Association between gold induced skin rash and remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:730-2.
- 24 Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-6.
- 25 Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977;18:481-91.
- 26 WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.
- 27 van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PCLM. Development and validation of the European League Against Rheumatism Response Criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
- 28 Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2094-107.
- 29 Larsen A, Horton J, Howland C. The effects of auranofin and parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis: An x-ray analysis. *Clin Rheumatol* 1984;3 (suppl 1):97-104.
- 30 Cats A. Multicentre controlled trial of the effects of different dosage of gold therapy, followed by maintenance dosage. *Agents Actions* 1976;6:355-63.
- 31 Luukkainen R, Kajander A, Isomäki H. Effect of gold on progression of erosions in rheumatoid arthritis. Better results with early treatment. *Scand J Rheumatol* 1977;6:189-92.
- 32 Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double blind study. *Ann Intern Med* 1974;80:21-6.
- 33 Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973;16:353-8.
- 34 Buckland-Wright JC, Clarke GS, Walker SR. Erosion number and area progression in the wrists and hands of rheumatoid arthritis patients: a quantitative microfocal radiographic study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:25-9.
- 35 Buckland-Wright JC. Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with mycristine. *J Rheumatol* 1993;20:243-7.
- 36 Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J. Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982;25:540-9.
- 37 Munro R, Madhok R, Thomson EA, Capell HA. The degree of functional improvement over 5 years of IM gold depends on initial disease duration. [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S52.
- 38 Roger L, Masi AT, Luther M. High clinical remission rates following early therapy of active rheumatoid arthritis (RA) with aurothioglucose and low-dose triamcinolone. [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S51.
- 39 Drosos AA, Karantanas AH, Psychos D, Tsampoulas C, Moutsopoulos HM. Can treatment with methotrexate influence the radiologic progression of rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol* 1990;9:342-5.
- 40 Reykdal S, Steinsson K, Sigurjónsson K, Brekkann A. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: effects on radiological progression. *Scand J Rheumatol* 1989;18:221-6.
- 41 Maetzel A, Bombardier C, Strand V, Tugwell P, Wells G. A meta-analysis of treatment termination rates on parenteral gold and methotrexate in rheumatoid arthritis. [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S313.
- 42 The Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multi-centre controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1960;19:95-119.
- 43 Report of the Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council: Relations of toxic reactions in gold therapy to improvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1961;20:335-40.
- 44 Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75:69-73.
- 45 Sander O, Herborn G, Rau R. Flare after discontinuation of "ineffective" disease modifying anti rheumatic drug treatment in active rheumatoid arthritis. [Abstract]. *Rheumatology in Europe* 1995;24 (suppl 3):226.
- 46 ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markuse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52.
- 47 Adams CH, Cecil RL. Gold therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1950;33:163-73.
- 48 Klinkhoff A, Teufel A. The second course of gold. *J Rheumatol* 1995;22:1655-6.
- 49 Klinkhoff A, Teufel A. How low can you go? Use of very low dosage of gold in patients with mucocutaneous reactions. *J Rheumatol* 1995;22:1657-9.
- 50 ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235-9.

Clinical Overview

Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs to Treat Rheumatoid Arthritis

T. Rath,^{1,2*} O. Sander,³ and A. Rubbert¹

¹University Hospital of Cologne, Department of Internal Medicine I, Cologne 50937, Germany

²University Hospital of Cologne, Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, Cologne 50935, Germany

³Heinrich Heine University, Department of Endocrinology, Diabetology and Rheumatology, Duesseldorf 40225, Germany

Strategy, Management and Health Policy				
Enabling Technology, Genomics, Proteomics	Preclinical Research	Preclinical Development Toxicology, Formulation Drug Delivery, Pharmacokinetics	Clinical Development Phases I-III Regulatory, Quality, Manufacturing	Postmarketing Phase IV

ABSTRACT Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a symmetric polyarthritis of unknown etiology that, if untreated or unresponsive to therapy, typically leads to deformities and destruction of joints through the erosion of cartilage and bone. Currently available disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) can control synovitis and may slow, or even stop, radiographic progression, improve function and quality of life, and normalize mortality rates. This review gives a brief overview on commonly used conventional DMARDs and their role in the current management of RA. Methotrexate is still considered the gold standard among the DMARDs, and is widely accepted as first-line treatment in the management of RA. Other DMARDs are less frequently used in monotherapy or as first-line agents but continue to have a role as antirheumatic agents in select patients. DMARD combination therapy may still represent a valuable therapeutic option in patients who fail to DMARD monotherapy or in whom combination therapy is considered initially. This review will focus on a better understanding of the critical importance of early DMARD treatment, the goal of remission and the need for tight control and adaptive modification in case of inadequate response or intolerance. *Drug Dev Res* 72:657–663, 2011.

© 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; disease-modifying antirheumatic drugs; basic therapy

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a symmetric polyarthritis of unknown etiology that, if untreated or unresponsive to therapy, typically leads to deformities and destruction of joints through the erosion of cartilage and bone. New classification criteria for RA in order to enable early diagnosis and treatment have recently been published [Aletaha et al., 2010].

Long-term uncontrolled disease increases disability, co-morbidities, especially the incidence of cardiovascular events and infections, followed by an

increased mortality rate. Currently available disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) can control synovitis and may slow, or even stop, radiographic progression, improve function and quality of life and normalize mortality rates [Lee and Weinblatt, 2001; Sokka et al., 2004].

*Correspondence to: Thomas Rath, Department of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, Cologne 50937, Germany. E-mail: thomas.rath@uk-koeln.de

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ddr.20475

There are two classes of DMARDs: conventional drugs (i.e., small molecule or synthetic, “nonbiologic”) and so-called biologic agents (i.e., complex proteins like receptor fusion proteins and monoclonal antibodies). Because of their potency in modifying the course of disease, different DMARDs may be classified as mild, moderate, or strong. Starting with symptomatic therapy and escalating to milder and thereafter stronger drugs (therapeutic pyramid) was favored in the 1970s. The longer active disease persists, the less likely the patient is to respond to therapy [Anderson et al., 2000]. Every patient with established active RA should be treated with DMARDs at the earliest stage of disease, ideally within three months of onset [Saag et al., 2008]. Most of the DMARDs are (nearly) equipotent and the strategy (when to start and when to change) may be even more important than the choice of the drug itself.

Nowadays potent DMARD therapy with tight control [Grigor et al. (the TICORA study), 2004] intending remission is the standard. De-escalation follows achieved disease control. Prognostic markers for a mild course of disease are low disease activity, the absence of erosions, rheumatoid factor or CCP antibodies, as well as normal CRP and ESR. Those patients may be treated with a less intense drug regimen than those with higher disease activity, erosions, and serologic markers.

Recommendations for the management of patients with RA have been developed by leading international rheumatology organizations, including the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) [Saag et al., 2008; Smolen et al., 2010] (Fig. 1). The recommendations are based on a systematic literature

review and a structured group approach, reflecting as much evidence as possible in addition to consensus expert opinion as needed. The consequence of the new treatment strategies, restoration, and maintenance of functional capacities and a reduction in disease-related mortality compared with historic controls, could be clearly confirmed by population-based studies and register data.

This review gives a brief overview on commonly used conventional DMARDs and their role in the current management of RA. It will focus on a better understanding of the critical importance of early DMARD treatment, the goal of remission, and the need for tight control and adaptive modification in case of inadequate response or intolerance.

METHOTREXATE

Following the new EULAR recommendations, methotrexate (MTX) represents the drug of choice as initial treatment for newly recognized RA in patients, where MTX is not contra-indicated (Fig. 1) and, apart from its use in monotherapy, MTX is widely considered the anchor drug among the DMARDs [Smolen et al., 2010; Pincus et al., 2003; Visser et al., 2009; Braun and Rau, 2009; Rath and Rubbert, 2010].

MTX was first used for the treatment of rheumatoid arthritis and psoriasis in 1951 [Gubner et al., 1951]. It emerged at the same time as glucocorticoids and initially received little attention in the therapy of rheumatic diseases until retrospective reports appeared during the early 1980s [Willkens and Watson, 1982; Hoffmeister 1983].

MTX has demonstrated efficacy in the management of RA in multiple studies, both regarding radiographic and clinical outcomes. MTX is frequently the first DMARD prescribed following the diagnosis of RA, and a significant percentage of patients respond favorably to MTX monotherapy [van Vollenhoven et al., SWEFOT trial, 2009].

MTX is a structural analogue of folic acid that can competitively inhibit the binding of dihydrofolic acid (FH₂) to the enzyme dihydrofolate reductase (DHFR). Despite an understanding of the cellular action of MTX, the mechanism by which it improves the signs and symptoms of RA is not yet fully understood. One possibility may be an enhanced extracellular concentration of adenosine, a potent anti-inflammatory molecule [Cronstein, 1996; Morabito et al., 1998; Wessels et al., 2008].

MTX should be started early in the disease course and rapidly increased to doses of ≥ 15 –20 mg per week and given ≥ 3 –6 months to exert its effects (Fig. 1). The dose is increased, depending on clinical response and tolerability, up to a maximum dose of 20–30 mg/week

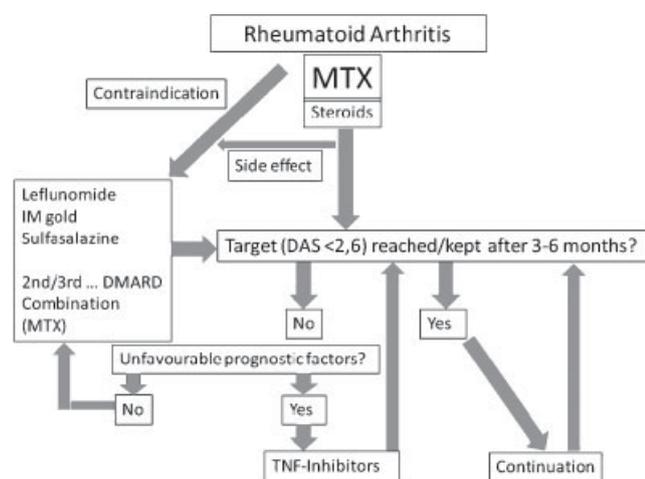


Fig. 1. Algorithm based on the European League Against Rheumatism recommendations 2010 for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.

[Visser et al., 2009]. Switching to subcutaneous administration of MTX also overcomes variability in absorption of oral MTX and may improve outcome [Braun, 2010].

Folate supplementation (5 mg weekly) is commonly given with MTX therapy and reduces the frequency and severity of side effects without affecting efficacy [van Ede et al., 2001; Visser et al., 2009].

Potentially life-threatening hepatotoxicity, pulmonary damage, and myelosuppression are sometimes seen with use of MTX and can occur with either high-dose therapy as used for malignant diseases (e.g., cyclic use of ≥ 1 g) or with low-dose therapy (e.g., weekly doses of 7.5–25 mg) as used in rheumatoid arthritis. The more frequently observed side effects of low-dose MTX include transient elevation of hepatic transaminases; however, it seldom necessitates discontinuation of therapy [Salliot, 2009]. Myelosuppression, oral ulcerations, and alopecia may occur, and generally respond to folate supplementation. Pulmonary toxicity from MTX therapy may include a hypersensitivity pneumonitis, interstitial fibrosis, pleuritis, pleural effusions, and pulmonary nodules. Hypersensitivity pneumonitis is a rare but life-threatening complication, occurring at a rate of 0.43% in a large meta-analysis [Salliot, 2009]. Intact renal function is a major requirement for MTX therapy, and MTX should never be started before this is verified. In patients with renal insufficiency, even a single dose of oral MTX may induce longstanding myelosuppression that may ultimately be complicated by sepsis and thrombocytopenia with a potential fatal outcome. MTX should not be used for ≥ 3 months before planned pregnancy for men and women and should not be used during pregnancy or breast feeding [Visser et al., 2009].

LEFLUNOMIDE

Leflunomide (LEF) inhibits pyrimidine synthesis pathways. LEF is an oral drug that is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. Once absorbed, LEF is converted to its active form, a malononitrilamide known as teriflunomide [Panek et al., 2005]. The major action of teriflunomide at the doses given for RA is inhibition of the synthesis of a pyrimidine known as ribonucleotide uridine monophosphate pyrimidine (rUMP). LEF is dosed at 10–20 mg/day. The serum half-life of teriflunomide is ~ 15 days. Teriflunomide undergoes extensive enterohepatic recirculation.

In clinical practice, LEF is often used in patients intolerant to MTX or in combination with MTX in patients without prognostically unfavorable factors who have an inadequate response to MTX (Fig. 1) [Kremer et al., 2002; Rath and Rubbert, 2010].

LEF has a side effect profile comparable to that of MTX. The most common adverse effects, those related to the gastrointestinal tract, are minimized if no loading dose is used. At minimum, liver function must be performed at baseline and at least monthly for 6 months after starting LEF, and thereafter every 6–8 weeks [FDA Drug Safety Communication: Arava (leflunomide): Boxed Warning—Risk of Severe Liver Injury [Posted 07/13/2010]]. Hematologic toxicity primarily results from an interaction between LEF and other drugs. LEF may enhance the bone marrow toxicity of MTX, possibly leading to pancytopenia, agranulocytosis, or thrombocytopenia. Estimates of incidence of leukopenia in patients taking leflunomide alone ranged from 1 in 3,698 to 1 in 4,582 patients exposed; for patients also taking MTX the estimates ranged from 1 in 575 to 1 in 822 [Rozman, 2002].

Limited information is available concerning dosing in patients with renal impairment. Results of single-dose studies in patients with chronic kidney disease indicate that LEF is not removed by continuous ambulatory peritoneal dialysis or hemodialysis due to its high degree of protein binding [Rozman, 2002].

The changes in liver function are generally reversible with dose reduction or discontinuation of the drug. However, 49 cases of severe liver injury, including 14 cases of fatal liver failure, were reported to the Food and Drug Administration (FDA) between August 2002 and May 2009 [FDA Drug Safety Communication: Arava (leflunomide): Boxed Warning—Risk of Severe Liver Injury [Posted 07/13/2010]].

Most patients who experience transaminase elevation have one or more comorbidities that might contribute to hepatotoxicity, including concomitant NSAID or MTX therapy, previous or concurrent alcohol abuse, or viral or autoimmune hepatitis. The FDA has issued a warning based on these observations.

ANTIMALARIALS

Hydroxychloroquine (HCQ) and chloroquine are antimalarial drugs that are often used to treat rheumatic and connective tissue diseases. HCQ comprises 95% of all rheumatic disease antimalarial prescriptions. An antimalarial drug may be appropriate in selected patients with early, mildly active RA, particularly those lacking poor prognostic features [Davis et al., 1991], and in those where undifferentiated arthritis as part of a connective tissue disease may be discussed. Such patients have fewer joints involved, and less swelling and tenderness. Antimalarials may be combined with other disease-modifying drugs (including MTX with or without sulfasalazine). Serious side effects of antimalarial drugs are rare; they include

allergic skin reactions, myopathy, and retinal damage. The typical dose of HCQ is $\leq 200\text{--}400$ mg/day, but maintaining a weight-adjusted dose of > 6.5 mg/kg/day of HCQ helps to minimize the risk of retinal toxicity during long-term (≥ 1 year) therapy. We advise assessment of ocular health prior to long-term anti-malarial drug therapy.

SULFASALAZINE

Although the mechanism of efficacy remains incompletely defined, sulfasalazine (SSZ) affects inflammation through increased adenosine release and weakly inhibits arachidonic acid pathways. SSZ has been shown to be superior to placebo, but it is generally considered less potent than MTX or LEF in the management of RA.

Side effects from SSZ most commonly occur early in the course of therapy and may include nausea, abdominal pain, leukopenia, macrocytosis, hemolytic anemia, and transient elevation of hepatic transaminases.

SSZ should not be used in sulfa-allergic or aspirin-allergic patients or in those with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. SSZ is considered by many rheumatologists to be safe in pregnancy, although it can cause a reversible oligospermia in men, with counts returning to baseline 2–3 months after discontinuation of the drug.

OTHER DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

D-Penicillamine

D-Penicillamine has been used frequently in the treatment of RA during the 1970s. The use only in refractory cases, frequent renal side effects, limited efficacy, and more potent alternatives diminished that option from the therapeutic landscape.

Minocycline

An alternative may be minocycline, which probably acts by inhibition of metalloproteinase activity [O'Dell et al., 1997]. It may be particularly attractive to patients who seek to minimize adverse effects, but it is not without some risks, including drug-induced lupus, photosensitivity, gastrointestinal distress, and secondary infections.

Doxycycline

Clinical trials of doxycycline have not demonstrated efficacy of this agent for signs and symptoms of arthritis when used alone in patients with RA. However, doxycycline may enhance the effectiveness of MTX when used early in the course of disease [O'Dell et al., 2006].

Azathioprine

Early and consequent use of azathioprine (AZA), e.g., due to lack of alternatives, shows comparable response and tolerability rates as MTX [Keysser, 1999]. Its efficacy in vasculitis and lupus leads to a use in patient with a more systemic or overlapping disease.

Cyclosporine A

Cyclosporine A (CsA) is an effective immunosuppressant and has complex effects on T-cell function, including inhibition of interleukin-2 release and subsequent activation of T cells [Yocum, 1993]. Various studies have provided evidence that CsA can control symptoms and inhibit progression of joint damage in patients with active RA [Førre and the Norwegian Arthritis Study Group, 1994; Pasero et al., 1996; Ferraccioli et al., 1997; Drosos et al., 2000].

The Italian Rheumatologists Study Group has shown superiority to other DMARDs regarding radiologic outcome [Ferraccioli et al., 1997]. The amount of tablets to be taken, the necessity to control blood drug levels, frequent, dose dependent side effects (even being without harm and potentially reversible), and the introduction shortly after the "block buster" MTX might have prevented its establishment.

Gold Salts

Gold salts have been the first disease-modifying drugs tested for rheumatoid arthritis showing evidence for efficacy when 550 patients were treated [Forestier, 1949]. More than 70% reached an at least transient marked improvement or remission. Whenever that was achieved, therapy was stopped (to prevent toxicity). Up to now no drug has shown that rates of treatment free remission gold salts are able to induce in early disease. But, frequent relapse resulted in continuation in those who tolerate the drug. For decades it was the gold standard in therapy unless MTX has been proved as efficient, but less toxic than gold. In addition, the weekly intramuscular application reduces drug adherence compared to tablets or subcutaneous self application of MTX. Oral gold salts are less effective and never reached a level of broad acceptance. The mode of action is speculative and decreasing attention prevents further investigations. It is not immunosuppressive and is thus a potential good option for patients with chronic infections, like tuberculosis.

Monitoring significant eosinophilia may help to detect patients with potential subsequent gold-induced skin rashes [Panush et al., 1971]. The most common side effect is dermatitis or stomatitis, more than 50% stop therapy as a result of side effects during the first 2 years [Sander et al., 1999]. Severe side effects (nephritis, leukopenia) are rare and the use of gold

salts has been demonstrated to reduce mortality in RA. The worst complication of gold is severe pancytopenia or bone marrow aplasia [Yan and Davis, 1990]. The incidence of this problem is <0.5%.

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is the first choice in life-threatening secondary vasculitis due to RA. Combination therapy with cyclophosphamide is effective, but long term tolerability is low. The effect of cyclophosphamide on joint symptoms is often not impressive [Williams et al., 1980]. Cyclophosphamide could be administered in RA orally or as repeated intravenous bolus therapy [Snowden et al., 1999]. Its use should be restricted to experienced centers.

COMBINATION THERAPIES

MTX is still considered the anchor drug among the DMARDs. It is widely accepted as first-line treatment in the management of RA. However, the efficacy of MTX to improve signs and symptoms of disease and to inhibit the development of structural damage varies among individual patients [Alarcon et al., 1989]. The ultimate therapeutic goal in treatment of RA is remission or at least low disease activity and this goal is not achieved in all patients with MTX monotherapy [Smolen et al., for the T2T Expert Committee, 2010].

Combining drugs with a different mode of action is a well-established therapeutic principle when treating patients with hypertension, tuberculosis and malignant disorders with the idea to achieve additional benefit without increase in toxicity compared with the same agents used sequentially [Goekoop et al., 2001]. The earliest studies of combination therapy showed only a modest advantage but higher toxicity [Felson et al., 1994; Scott et al., 1999]. However, combinations containing gold or penicillamine had lesser efficacy and greater toxicity than agents widely used at this time such as MTX and sulfasalazine [Scott et al., 1999].

Over the last two decades, drug combinations based on MTX have been used increasingly to treat rheumatoid arthritis [O'Dell 1997]. Combination DMARD therapy may be used initially or in a step-up strategy after MTX monotherapy in patients with persistently active disease on monotherapy [Saag et al., 2008].

A Cochrane Review of 19 trials (including 2025 patients) in RA was recently published and evaluated MTX monotherapy versus its use in DMARD combination therapy [Katchamart et al., 2009]. In this meta-analysis, DMARD naive patients and patients with an inadequate response to previous MTX or other DMARDs were analyzed separately. Trials in DMARD naive patients did not show a significant advantage of

MTX in combination versus MTX monotherapy; withdrawals due to lack of efficacy or toxicity were similar in both groups [Katchamart et al., 2009].

In patients with an inadequate response to MTX (or any other first-line conventional DMARD), the EULAR recommendations suggest the addition of a second conventional DMARD in patients where prognostically unfavourable factors are absent (Fig. 1).

Therapeutic Strategies

Discussion of therapeutic strategies should not address the use of specific drugs but rather focus on overarching therapeutic principles. The TICORA study was the first to examine this question specifically and provided important information. The TICORA study demonstrated that the concept of tight control with frequent (monthly) visits to the rheumatologist, the generous use of glucocorticoid injections, and the frequent adjustment of therapy according to Disease Activity Score (DAS) led to superior results compared with a more conventional approach [Grigor et al. (the TICORA study), 2004]. The TICORA findings were particularly impressive since only conventional therapy was used. A strategy of intensive outpatient management of rheumatoid arthritis substantially improves disease activity, radiographic disease progression, physical function, and quality of life at no additional cost [Grigor et al., (the TICORA study), 2004].

In the BeSt trial, the key design feature was that clinicians treat to a target (to achieve low disease activity, i.e., $DAS_{44} \leq 2.4$) by therapeutic adjustment. Although there were differences among groups early in the trial, arguably the most important finding of the BeSt study was that 79% of patients achieved target DAS scores ≤ 2.4 at 2 years regardless of the initial prompting group [Goekoop-Ruiterman et al. (the BeSt study), 2005].

The current status in discussion of therapeutic strategies are the "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs" (Fig. 1) [Smolen et al., 2010]. Fifteen recommendations were developed covering an area from general aspects such as remission/low disease activity as treatment aim via the preference for MTX monotherapy with or without glucocorticoids vis-à-vis combination of synthetic DMARDs to the use of biological agents mainly in patients for whom synthetic DMARDs had failed. Cost effectiveness of the treatments was additionally examined. These recommendations are intended to inform rheumatologists, patients, and other stakeholders about a broad consensus on the management of RA with DMARDs and glucocorticoids as well

as strategies to reach optimal outcomes of RA, based on evidence and expert opinion.

CONCLUSIONS

Although the development of biologic agents has revolutionized the treatment of RA, they have not necessarily made conventional DMARDs dispensable. MTX remains the cornerstone of nearly all antirheumatic regimens, whether they include synthetic or biologic DMARDs. MTX is a generally safe and well-tolerated drug for the treatment of rheumatic diseases, even if the strictest safety standards are considered [Keysser, 2011]. Therefore, MTX will maintain its significant role in antirheumatic therapy also in the near future. Other DMARDs are less common used in monotherapy or as first-line agents but continue to have a role as antirheumatic agents in select patients [Feely and O'Dell, 2010].

DMARD combination therapy may still represent a valuable therapeutic option in patients who fail to DMARD monotherapy or in whom combination therapy is considered initially. However, in patients at risk of rapid radiographic progression, the present data support the early use of biologics in patients who fail to MTX.

In summary, it is significant to focus on a better understanding of the critical importance of early DMARD treatment, the goal of remission and the need for tight control and adaptive modification in case of inadequate response or intolerance.

In the future, and in light of recent advances concerning the use of genetic and protein biomarkers analysis in clinical practice, the development of novel strategies that implemented individualized pharmacotherapy has become a major issue for translational and clinical research [Mühl and Pfeilschifter, 2011]. Such biomarker-driven approaches will allow therapeutic stratification and the best choice for each individual patient, with the goal of increased efficacy and optimized safety.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors have declared that this article has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

- Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn Jr WD. 1989. MTX in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 32:671–676.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2582–2591.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. 2000. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 43:22–29.
- Braun J. 2010. Optimal administration and dosage of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 28:46–51.
- Braun J, Rau R. 2009. An update on MTX. *Curr Opin Rheumatol* 21:216–223.
- Cronstein BN. 1996. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 39:1951–1960.
- Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. 1991. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 30:451–454.
- Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, Zikou AK. 2000. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int* 19:113–118.
- Feely MG, O'Dell JR. 2010. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 22:316–320.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. 1994. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 37:1487–1491.
- Ferraccioli GF, Bambara LM, Ferraris M, Perpignano G, Cattaneo R, Porzio F, Accardo S, Mattara L, Zoppini A, Benucci M, et al. 1997. Effects of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. The Italian Rheumatologists Study Group on Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 15:83–89.
- FDA Drug Safety Communication: Arava (leflunomide): Boxed Warning—Risk of Severe Liver Injury [Posted 07/13/2010] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218912.htm> (Accessed on February, 2011).
- Forestier J. 1949. Copper and gold salts in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 8:132–134.
- Førre Ø ; Norwegian Arthritis Study Group. 1994. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin: results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporin with placebo. *Arthritis Rheum* 37:1506–1512.
- Goekoop Y, Allaart C, Breedveld F, Dijkmans B. 2001. Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 13:177–183.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, et al. 2005. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52:3381–3390.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. 2004. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 364:263–269.
- Gubner R, August S, Ginsberg V. 1951. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 221:176–182.
- Hoffmeister RT. 1983. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 75:69–73.

- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. 2009. The efficacy and toxicity of MTX monotherapy vs. MTX combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* 68:1105–1112.
- Keysser M. 1999. Long-term application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis (RA). *Z Rheumatol* 58:267–276.
- Keysser G. 2011. Methotrexate toxicity. Myths and facts. *Z Rheumatol* 70:108–113.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, Luggen ME, Keystone E, Weisman MH, Bensen WM, et al. 2002. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of MTX: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137:726–733.
- Lee DM, Weinblatt ME. 2001. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358:903–911.
- Morabito L, Montesinos MC, Schreiber DM, Balter L, Thompson LF, Resta R, Carlin G, Huie MA, Cronstein BN. 1998. Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. *J Clin Invest* 101:295–300.
- Mühl H, Pfeilschifter J. 2011. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of methotrexate: current status and novel aspects. *Z Rheumatol* 70:101–107.
- O'Dell J. 1997. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis: apparent universal acceptance [abstract]. *Arthritis Rheum* 40:50.
- O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, Drymalski W, Wees S, Blakely K, Churchill M, Eckhoff PJ, Weaver A, Doud D, et al. 1997. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 40:842–848.
- O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S, Blakely KM, Hausch R, Leff RD. 2006. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 54:621–627.
- Panek JJ, Jezierska A, Mierzwicki K, Latajka Z, Koll A. 2005. Molecular modeling study of leflunomide and its active metabolite analogues. *J Chem Inf Model* 45:39–48.
- Panush RS, Franco AE, Schur PH. 1971. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 75:199–205.
- Pasero G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferraccioli G, Magarò M, Marcolongo R, Oriente P, Pipitone V, Portioli I, et al. 1996. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 37:1006–1015.
- Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. 2003. MTX as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21:179–185.
- Rath T, Rubbert A. 2010. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 28:52–57.
- Rozman B. 2002. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 41:421–430.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, et al. 2008. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:762–784.
- Sander O, Herborn G, Bock E, Rau R. 1999. Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral gold salt and methotrexate. *Ann Rheum Dis* 58:281–287.
- Salliot C van d H. 2009. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 68:1100–1104.
- Scott DL, Farrow S, Yeo SI. 1999. Early developments in combination therapy. *Clin Exp Rheumatol* 17:8–12.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, et al. 2010. EULAR recommendations 2010 for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69:964–975.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, et al., for the T2T Expert Committee. 2010. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69:631–637.
- Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST, Fuller A, Brooks PM. 1999. A phase I/II dose escalation study of intensified cyclophosphamide and autologous blood stem cell rescue in severe, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42:2286–2292.
- Sokka T, Kautiainen H, Häkkinen A, Hannonen P. 2004. Radiographic progression is getting milder in patients with early rheumatoid arthritis. Results of 3 cohorts over 5 years. *J Rheumatol* 31:1073–1082.
- van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. 2001. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 44:1515–1524.
- van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, Zickert A, Theander J, Thörner A, Hellström H, et al. 2009. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 374:459–466.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bilsma JW, et al. 2009. Multinational evidence-based recommendations for the use of MTX in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 68:1086–1093.
- Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. 2008. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47:249–255.
- Williams HJ, Reading JC, Ward JR, O'Brien WM. 1980. Comparison of high and low dose cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 23:521–527.
- Willkens RF, Watson MA. 1982. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 100:314–321.
- Yan A, Davis P. 1990. Gold induced marrow suppression: a review of 10 cases. *J Rheumatol* 17:47–51.
- Yocum D. 1993. Immunological actions of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 32:38–41.

treatment often has to be discontinued due to adverse experiences, new treatment modalities are welcome.

Strategies directed against the proinflammatory cytokines involved in the pathogenesis of RA are a promising therapeutic approach. There is substantial evidence that cytokines such as interleukin 1 β (IL-1 β) and IL-6 and tumor necrosis factors (TNF) are involved in the induction and maintenance of synovial inflammation similar to that observed in RA⁴⁻⁷. Several clinical trials with monoclonal anti-TNF- α antibody treatment [as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX)] have shown significant efficacy in patients with RA^{6,8-13}. Also, a soluble TNF receptor p75 fusion protein has proved effective in refractory RA as monotherapy^{14,15} and in combination with MTX¹⁶. This compound has been shown to have advantages regarding efficacy and tolerability over MTX in early RA¹⁷. Moreover, trials with infliximab, etanercept, and adalimumab over one year have shown a significant inhibition of progression of structural damage seen on radiographs in patients with active RA^{13,17,18}. This was confirmed in etanercept treated patients over 2 years¹⁹.

Ro 45-2081 (Ienercept) is a fusion protein molecule combining the extracellular domain of the p55 kDa TNF receptor and immunoglobulin heavy chain sequences. The cDNA encodes the complete extracellular domain of the human 55 kDa receptor (residues 1–182). The combination of the 2 TNF receptors with immunoglobulin IgG1 heavy chain provides a longer *in vivo* half-life of 176 hours following the first dose and higher TNF-binding (neutralizing) capacity than endogenous TNF receptors^{20,21}. The drug is made through a fermentation process in CHO (Chinese hamster ovary) cells. Its potential therapeutic actions in RA are thought to derive from its neutralization of excess TNF. Preliminary efficacy data, based on a single intravenous (IV) infusion, indicated that Ro 45-2081 is well tolerated with a long-lasting amelioration of clinical measures reflecting inflammatory synovitis. Significant pain relief, reduction in counts of swollen and tender joints, and improvement according to both physician rated and patient rated disease activity assessment instruments was evident within 24 hours of treatment and was maintained for at least 3 weeks²². An extension of this study of over one year duration²³ continued to demonstrate efficacy. Due to its long half-life, Ro 45-2081 administered intravenously every 4 weeks might maintain antirheumatic efficacy. At the end of 3 years the sponsor discontinued the extension trial, with patients still receiving benefit from IV Ro 45-2081 despite having anti-Ro 45-2081 antibodies (unpublished data).

Our study was designed to investigate the magnitude and duration of decreased inflammatory synovitis following infusions of Ro 45-2081 or placebo every 4 weeks for 3 months. Data from this study, conducted in Europe and the United States, were published in abstract form²⁴⁻²⁶.

We believe it is worthwhile to publish this study years

after its completion since it represents the first clinical experience with a TNF receptor fusion protein in a controlled trial and demonstrates the influence on efficacy of non-neutralizing antibodies.

MATERIALS AND METHODS

In a double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter trial, adult patients with longstanding RA were randomly assigned to receive slow IV infusions of either placebo or one of 3 doses of Ro 45-2081. Previous DMARD had to be stopped at least 4 weeks before the first dosing of Ro 45-2081. Treatment with stable doses of nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) and/or low dose corticosteroids was continued.

Inclusion criteria. Patients must have been at least 18 years old and women of childbearing potential must have had a negative pregnancy test and used reliable means of contraception. Entry criteria were as follows: (1) American College of Rheumatology 1987 diagnostic criteria for RA; (2) more than 13 tender joints; (3) more than 9 swollen joints, and 2 of the following: (a) C-reactive protein (CRP) > 30 mg/l or erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 28 mm/h, (b) patient global assessment of disease activity at least 50 mm (on 100 mm visual analog scale, VAS), (c) physician global assessment of disease activity at least 50 mm (on 100 mm VAS), and (d) patient pain assessment at least 50 mm (on 100 mm VAS).

Exclusion criteria. Patients with evidence of clinically relevant cardiovascular disease, alcohol or drug abuse within the preceding 6 months, joint surgery within the preceding 2 months, or major infection within the preceding one month were excluded. Also excluded were patients exhibiting substantially elevated serum creatinine (> 1.5 mg/dl), AST or ALT (more than twice the upper limit of normal for the testing laboratory), or bilirubin (\geq 3 mg/dl), as well as substantially subnormal hemoglobin (< 9.5 g/dl males, < 9.0 g/dl females), total white blood cell count (< $3 \times 10^9/l$), or platelet count (< $150 \times 10^9/l$).

Prestudy lead-in. Qualified patients were stabilized on specified background RA therapies for 4 weeks prior to the first dose of study medication. Only stable doses of NSAID or \leq 10 mg/day prednisolone, but not DMARD, were permitted during this period and throughout the study. Intraarticular corticosteroids were not allowed during the 6 weeks prior to study entry and throughout the study. Analgesics except for paracetamol (acetaminophen), propoxyphene, or codeine were not permitted.

Dosing. Following this 4 week prestudy lead-in each study patient was administered one of the following regimens: slow IV infusions once every 4 weeks of (1) placebo or (2) low dose Ro 45-2081 (0.05 mg/kg, maximum 5 mg), (3) middle dose Ro 45-2081 (0.2 mg/kg, maximum 20 mg), or (4) high dose Ro 45-2081 (0.5 mg/kg, maximum 50 mg). Patients returned to the study center weekly after the first and third IV infusions as well as one week after the second IV infusion.

Primary efficacy measure. Change from baseline in the number of swollen joints was the primary efficacy measure. At every study visit, 48 joints per patient were assessed and classified as either swollen or not swollen: temporomandibular, sternoclavicular, acromioclavicular, shoulder, elbow, wrist, metacarpophalangeals (MCP) 1–5, interphalangeal (IP) thumb, proximal interphalangeals (PIP) 2–5, hip, knee, ankle mortise, ankle tarsus, and metatarsophalangeals (MTP). In addition, a mean swollen joint count was calculated for each patient for the first and third dosing intervals (4 visits within each interval). When this mean swollen joint count was reduced by more than 50% from baseline, a patient was considered a responder for purposes of statistical evaluation of primary efficacy. Any patient who discontinued the study prematurely due to poor efficacy was counted as a nonresponder for analysis of the primary efficacy variable. However, missing values for all other analyses were imputed using the last observation carried forward method.

Secondary efficacy measures. Secondary measures included change from baseline in the number of tender joints, scores on physician and patient

assessments of disease activity, and patient pain assessment; the latter 3 assessment instruments were 100 mm VAS. Tender joint counts were based upon a 50 joint assessment (including hips) by pressure and manipulation; each joint was classified as either tender or not tender. In addition, laboratory indicators of inflammation, ESR, and CRP were measured. The WHO/ILAR core set was used to determine the WHO-20²⁷. WHO 20 is defined as a 20% reduction in both swollen and tender joint counts as well as a 20% improvement in 2 of the following measures: physician global assessment of disease activity, patient assessment of disease activity, patient assessment of pain, ESR, or CRP.

Adverse experiences. Adverse experiences were monitored throughout the study. An adverse experience was defined as any adverse change from a patient's baseline condition that occurred after study medications (including placebo) had been administered.

Vital signs. Supine blood pressure, pulse rate, and body temperature were measured prestudy, predose, at 1 and 8 h postdose, 24 h after the first dose, and during study visits at Weeks 1, 4, 5, 8, 9 and 12. A 12 lead electrocardiogram was taken 3 times during the study: (1) during prestudy lead-in, (2) 4 h after the first infusion, and (3) at the end of treatment (Week 12).

Laboratory analyses. Laboratory testing was performed at most visits. ESR, CRP, hematology, coagulation, complement activity, clinical biochemistry, and anti-Ro 45-2081 antibodies were measured in blood samples. Protein, glucose, blood, and pH were measured in urine samples. Whenever an unexplained or unexpected laboratory value was reported, the test was repeated until the value returned to normal or an adequate explanation was determined.

Pharmacokinetics/pharmacodynamics. Blood samples (10 ml) for assessment of Ro 45-2081, TNF- α , and anti-drug antibody concentrations were taken during the prestudy lead-in period, 1 h before and immediately after each infusion, at 24 h after the first and third infusions, and at every scheduled visit. The testing of lenercept concentrations used an antibody that measured total lenercept concentrations (bound to TNF and free), with measurements carried out when lenercept was present and after it was cleared. Quantification limit for the assay was set at 5 ng/ml.

Statistical analyses. The Cochrane Armitage trend test²⁸ was conducted for the primary efficacy measure. For all efficacy measures at all visits, group means, standard errors of absolute values, and percentage improvements relative to baseline were calculated. The number of patients who met the WHO-20 criteria was also determined at the end of the study²⁹. A closed testing procedure was used: if a significant result was seen, then the testing proceeded in a predefined stepped manner. However, if a test was found to be nonsignificant, no further testing was done. This method guaranteed that all calculated tests were interpreted on the alpha level used in the calculation without inflating the global error probability.

RESULTS

Population. A total of 100 adult patients (76% women) were randomized to 4 treatment groups (Table 1). Demographics were similar across the groups; mean ages ranging from 56 to 60 years; 64% of participants in the high dose group were women, but 80% in the other groups; rheumatoid factor positivity ranged between 76 and 84% among groups. Disease activity was documented by swelling in the majority of joints evaluated, mean baseline swollen joint count ranging between 28 and 33, mean baseline ESR ranging between 39 and 54 mm/h. Physician and patient appraisals of disease activity and pain appraisals documented active disease in all groups. Before participation, the majority of patients had been taking a variety of antirheumatic agents; NSAID were taken by 87% of patients and oral corticosteroids by 74%. DMARD (hydroxychloro-

quine, gold salts, sulfasalazine), including cytostatics (e.g., MTX, azathioprine), were taken by 76% of patients prior to participation (Table 2).

Efficacy. Mean swollen joint counts and CRP values for each treatment group on every assessment day are depicted in Figure 1. Mean values and degree of improvement from baseline for all efficacy measures are noted in Table 3. In contrast to patients taking placebo, whose swollen joint counts inconsistently improved from baseline, patients treated with Ro 45-2081 (all dose levels) exhibited an initial improvement over baseline, in some patients within 24 h, and this effect peaked by one or 2 weeks.

Most improvements were observed in the high dose group, where swollen joint counts improved by as much as 45% (Table 3). The treatment effect diminished over time in all groups, but especially in the mid-dose group, where almost no treatment effect was seen at the end of the 3 month period, and in the low dose group the effect was notably diminished. The high dose group maintained a 30% improvement in average swollen joint count at the end of the 3 month treatment period, 4 weeks after the third and final IV Ro 45-2081 infusion.

All other efficacy measurements including ESR and CRP reflected this pattern of improvement after the first, second, and third infusion for all dose groups of Ro 45-2081 (Table 3). By one month, using the 50% reduction in the swollen joint count responder criteria, there was no statistical difference evaluating all groups simultaneously ($p = 0.16$, Cochrane Armitage trend test). Therefore, in accordance with the closed testing procedure, no further calculations were done.

For the primary efficacy analysis, a patient was categorized as a responder if more than a 50% reduction from baseline was achieved in mean swollen joint counts averaged over the visits independently for the first and third dosing intervals. The percentage of patients qualifying as responders was relatively modest across groups (Table 4). When compared with placebo response rates, only the high dose response rate (> 50% reduction in mean swollen joint count) during the third dosing interval was significantly superior ($p = 0.02$, Cochrane Armitage trend test). Neither the mid-dose group ($p = 0.074$) nor the low dose group showed statistical difference. Although during the first dosing interval the high dose group displayed the highest response rate (24%), at one month there was no statistically significant difference between the high dose and placebo groups (chi-squared $p = 0.285$, 95% CI 0.595, 18.659 for responders).

The data were also analyzed to determine the number of patients who met the WHO-20 criteria for disease response to treatment²⁷. At the end of the 3 month treatment period, 4%, 29%, 20%, and 21% of patients in the placebo, low, mid, and high dose treatment groups, respectively, met the WHO-20 criteria (none statistically significant).

Table 1. Baseline demographic and disease characteristics (mean and range, except where otherwise noted).

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081			All Treatments
		Low Dose (0.05mg/kg)	Mid-dose (0.2mg/kg)	High Dose (0.5mg/kg)	
Patients/group, n	25	25	25	25	N = 100
Male/female	5/20	5/20	5/20	9/16	24/76
Age, yrs	60 (29–77)	57 (28–73)	58 (26–71)	56 (25–71)	58 (25–77)
Weight, kg	68 (51–98)	68 (52–104)	70 (46–98)	67 (43–95)	68 (43–104)
Height, cm	164 (151–180)	166 (149–177)	163 (147–179)	167 (151–187)	165 (147–187)
RA Duration, yrs	11 (1–28)	12 (3–24)	14 (3–34)	13 (3–33)	12 (1–34)
Clinical measures					
Swollen joints, /48	28 (12–44)	31 (14–44)	32 (16–46)	33 (22–46)	31 (12–46)
Tender joints, /50	33 (15–48)	33 (14–46)	38 (14–50)	36 (20–50)	35 (14–50)
Physician appraisal, /100*	72 (42–95)	74 (55–96)	76 (35–100)	77 (60–93)	75 (35–100)
Patient appraisal, /100*	71 (42–100)	67 (38–100)	74 (28–93)	71 (37–100)	71 (28–100)
Patient pain appraisal, /100*	70 (34–100)	63 (30–100)	72 (39–92)	74 (45–100)	70 (30–100)
Laboratory measures					
ESR, mm/h	39 (5–94)	41 (6–108)	51 (12–129)	53 (12–96)	46 (5–129)
CRP, g/l	36 (0–124)	45 (3–184)	50 (3–125)	53 (3–114)	46 (0–184)
Rheumatoid factor, pos/neg**	19/4 [†]	21/2 [‡]	23/2	19/6	82/14

* Physician/patient appraisals used 100 mm visual analog scales. ** < 8 IU/ml. [†] Two patient values missing. [‡] One patient value missing.

Table 2. Pre-entry NSAID and slow-acting antirheumatic drugs (SAARD).

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081			All Treatments
		Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)	
Patients/group, n	25	25	25	25	N = 100
Total Number of Patients Using Single Medication					
Total NSAID	18	21	24	24	87
Total corticosteroids, oral	20	18	18	18	74
Methotrexate	11	17	15	11	54
Azathioprine	4	2	3	5	14
Sulfasalazine	2	1	6	4	13
Penicillamine	4	—	—	4	8
Sodium aurothiomalate	2	2	3	—	7
Hydroxychloroquine	—	2	—	1	3
Chloroquine phosphate	—	1	—	1	2
Aurothioglucose	1	—	1	—	2
Cyclosporine	—	1	—	1	2
Auranofin	—	—	—	1	1
Cyclophosphamide	—	—	—	1	1
Total DMARD	24	26	28	29	107
Total patients	15	20	19	22	(76%) 76

General safety. In this study, 81% of the study patients reported 210 adverse experiences. As shown in Table 5, the most frequently reported adverse experience was influenza, reported by 6% of the study patients, followed by headache, upper abdominal discomfort, nausea, and leg edema, each reported by 5% of patients. The majority of adverse experiences were mild or moderate and were considered unrelated or only remotely related to study medication. Aggravated arthritis was reported by 13% of patients, but was regarded as a loss or lack of efficacy to Ro 45-2081 subsequent to DMARD withdrawal rather than a true adverse event. Some

investigators noted that myalgia preceded the recurrence of joint pain, indicating loss of efficacy. Similarly, hematomas were noted at the infusion site in 10% of patients, but were omitted from the list of adverse experiences.

Infections. Although TNF- α inhibitors might increase the risk of infection, no relationships between number or type of infection reported and treatment group were detected (Table 6). Patients receiving only placebo reported as many infections as did patients receiving Ro 45-2081, and types of infection appeared evenly distributed across treatment groups. For patients with an infection, there was no increase

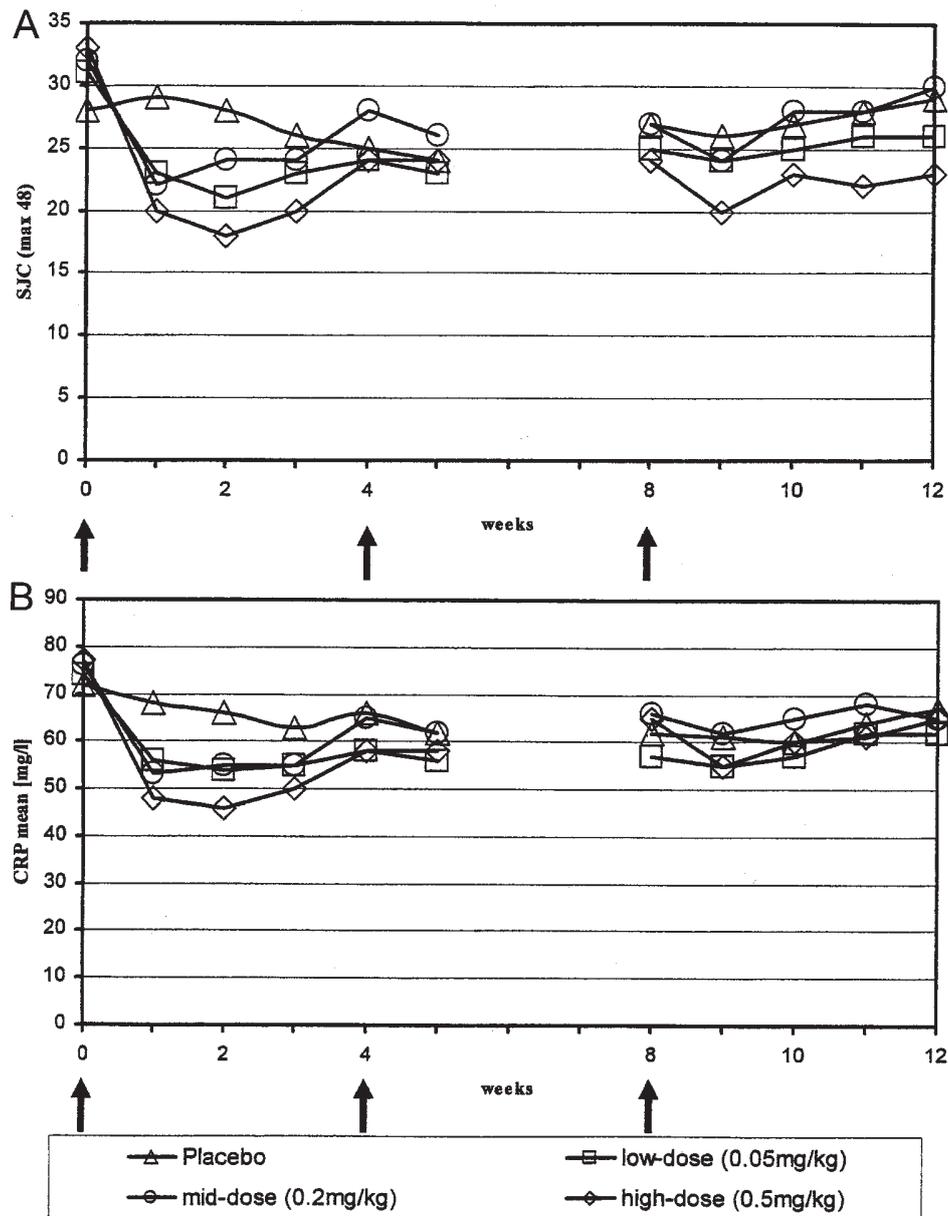


Figure 1. Mean swollen joint counts (A) and mean serum CRP (B) for each treatment group on every assessment day. Clear improvement from pretreatment baseline values (BL) is evident in all groups treated with Ro 45-2081. In contrast, swollen joint counts often worsened for patients given placebo.

in severity in those treated with Ro 45-2081 versus placebo. There was no detrimental effect of Ro 45-2081 on these measures compared to placebo.

Serious adverse events. Patients administered high dose Ro 45-2081 reported no serious adverse events in this study. Six study patients were hospitalized due to nausea, edema (2 patients receiving placebo), leg edema (one patient, low dose), back pain, erosive gastritis (2 patients, mid-dose), and anemia (one patient, high dose). One patient discontinued

the study prematurely due to an adverse experience. Six patients were hospitalized for aggravated RA, 2 each from the placebo, low dose, and mid-dose groups.

Laboratory variables. There were no clinically relevant changes in mean laboratory values in this study, but transient lymphocytopenia was reported for 22 (22%) patients, among whom 4 received only placebo; lymphocytopenia was not dose-dependent and was not associated with increased rates of infection in any treatment group.

Table 3. Efficacy results. Negative values indicate deterioration from baseline.

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081		
		Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)
Patients/groups, n	25	25	25	25
Swollen joints, /48				
Baseline mean (range)	28 (12–44)	31 (14–44)	32 (16–46)	33 (22–46)
1 day, mean (% change from baseline)	27 (4)	27 (13)	27 (16)	28 (15)
1 wk	29 (-4)	23 (26)	22 (31)	20 (39)
2 wks	28 (0)	21 (32)	24 (25)	18 (45)
3 wks	26 (7)	23 (26)	24 (25)	20 (39)
4 wks	25 (11)	24 (23)	28 (13)	24 (27)
12 wks	29 (-4)	26 (16)	30 (6)	23 (30)
Tender joints, /50				
Baseline mean (range)	33 (15–48)	33 (14–46)	38 (14–50)	36 (20–50)
1 day, mean (% change from baseline)	30 (9)	26 (21)	28 (26)	26 (28)
1 wk	31 (6)	20 (39)	23 (39)	17 (53)
2 wks	31 (6)	21 (36)	26 (32)	16 (28)
3 wks	32 (3)	20 (39)	28 (26)	17 (53)
4 wks	31 (6)	21 (36)	31 (18)	22 (39)
12 wks	32 (3)	24 (27)	30 (21)	24 (33)
Physician global, /100				
Baseline mean (range)	72 (42–95)	74 (55–96)	76 (35–100)	77 (60–93)
1 day, mean (% change from baseline)	69 (4)	64 (14)	58 (24)	60 (22)
1 wk	68 (6)	56 (24)	53 (30)	48 (38)
2 wks	66 (8)	54 (27)	55 (28)	46 (40)
3 wks	63 (13)	55 (26)	55 (28)	50 (35)
4 wks	66 (8)	58 (22)	65 (14)	58 (25)
12 wks	67 (7)	62 (16)	65 (14)	65 (16)
Patient global, /100				
Baseline mean (range)	71 (42–100)	67 (38–100)	74 (28–93)	71 (37–100)
1 day, mean (% change from baseline)	59 (17)	53 (21)	49 (34)	48 (32)
1 wk	66 (7)	49 (27)	42 (43)	41 (42)
2 wks	68 (4)	48 (28)	46 (38)	43 (39)
3 wks	63 (11)	52 (22)	48 (35)	52 (27)
4 wks	66 (7)	54 (19)	65 (12)	58 (18)
12 wks	62 (13)	61 (9)	62 (16)	61 (14)
Patient pain, /100				
Baseline mean (range)	70 (34–100)	63 (30–100)	72 (39–92)	74 (45–100)
1 day, mean (% change from baseline)	58 (17)	50 (21)	46 (36)	47 (36)
1 wk	67 (4)	47 (25)	42 (42)	39 (47)
2 wks	67 (4)	48 (24)	47 (35)	40 (46)
3 wks	64 (9)	50 (21)	50 (31)	52 (30)
4 wks	65 (7)	50 (21)	64 (11)	58 (22)
12 wks	61 (13)	62 (2)	65 (10)	65 (12)
WHO-20, 12 wks	1 (4)	7 (29)	5 (20)	5 (21)

Table 4. Number (%) of responders*.

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081		
		Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)
n	25	25	25	25
First dosing interval	2 (8)	4 (16)	3 (12)	6 (24)
n	25	25	25	24
Third dosing interval [†]	0 (0)	1 (4)	3 (12)	4 (17)

* Responder: 50% reduction in swollen joint count averaged over the visits. [†] p = 0.02, Cochran Armitage test.

Table 5. Number (%) of adverse events reported by $\geq 5\%$ of patients.

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081			All Treatments
		Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)	
Patients/group, n	25	25	25	25	N = 100
Influenza	3 (12)	3 (12)	—	—	6 (6)
Headache	2 (8)	—	1 (4)	2 (8)	5 (5)
Gastralgia	3 (12)	1 (4)	1 (4)	—	5 (5)
Nausea	1 (4)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	5 (5)
Leg edema	1 (4)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	5 (5)

Table 6. Number (%) of infections.

	Placebo	Intravenous Ro 45-2081			All Treatments
		Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)	
Patients/group, n	25	25	25	25	N = 100
Immune system	6 (24)	4 (16)	1 (4)	2 (8)	13 (13)
Respiratory system	—	1 (4)	1 (4)	3 (12)	5 (5)
Gastrointestinal system	1 (4)	—	—	3 (12)	4 (4)
Conjunctivitis	1 (4)	1 (4)	2 (8)	—	4 (4)
Body as whole	—	—	—	1 (4)	1 (1)
Urinary system	—	—	1 (4)	—	1 (1)

Immunoglobulins were elevated very infrequently; a few patients had elevated IgE that was not accompanied by allergic reactions. Thirteen cases (4 in the placebo group) of elevated banded neutrophils and 8 cases (one placebo group) of hematuria were reported; concurrent menses was not ruled out. All these laboratory findings were considered clinically insignificant and no relationship to dose or to other reported adverse experiences was evident.

Pharmacokinetics. Although area under the curve (AUC) and peak serum concentration (C_{max}) increased with dose after first and third Ro 45-2081 infusions (Table 7), both measures decreased after the third infusion compared with the first infusion since total body clearance, especially for mid and high dose groups, increased substantially. While the average AUC reduction was 36% (844 to 530 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$), C_{max} and steady-state volume of distribution (V_{ss}) were only slightly affected, with average reductions of 8% and 16%,

respectively. Following the third infusions, clearance rates increased 53%, 132%, and 129% for low, mid, and high dose groups, respectively, amounting to a mean rate increase of more than 100% (0.33 to 0.69 ml/min), and correspondingly a mean half-life ($T_{1/2}$) reduction of nearly 50% (167 to 94 h). This increased clearance, believed due to non-neutralizing anti-Ro 45-2081 antibodies forming during repeated Ro 45-2081 treatment, resulted in a stable C_{max} between first and third infusions, but a reduced AUC after the third month compared with that after the first month (Figure 2).

Pharmacodynamics. Anti-drug antibodies. Antibodies against Ro 45-2081 were observed in all but 3 patients (low dose group) who received intravenous Ro 45-2081. Median antibody concentrations increased over time in most treatment groups receiving active drug (Table 8), but concentrations were not dose-dependent at the end of either the first

Table 7. Pharmacokinetic measurements (mean \pm SD).

	First Ro 45-2081 Infusion			Third Ro 45-2081 Infusion		
	Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)	Low Dose (0.05 mg/kg)	Mid-dose (0.2 mg/kg)	High Dose (0.5 mg/kg)
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	179 \pm 53	686 \pm 179	1667 \pm 428	141 \pm 78	300 \pm 111	1150 \pm 603
C_{max} , ng/ml	1131 \pm 187	5450 \pm 1313	12,175 \pm 2236	1028 \pm 248	5185 \pm 1302	11,030 \pm 1718
$T_{1/2}$, h	169 \pm 49	189 \pm 53	144 \pm 35	168 \pm 95	52 \pm 18	61 \pm 63
V_{ss} , l/kg	0.058 \pm 0.021	0.068 \pm 0.022	0.056 \pm 0.024	0.064 \pm 0.019	0.038 \pm 0.019	0.052 \pm 0.011
CL, ml/min	0.329 \pm 0.057	0.346 \pm 0.086	0.329 \pm 0.086	0.505 \pm 0.255	0.804 \pm 0.344	0.755 \pm 0.480

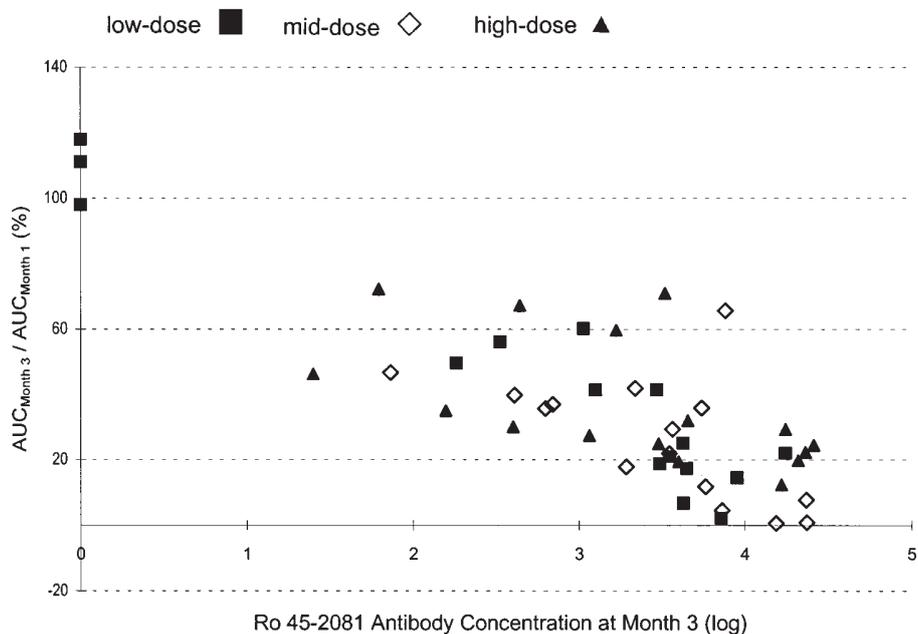


Figure 2. AUC reduction by non-neutralizing anti-Ro 45-2081 antibodies. Following the third infusions, Ro 45-2081 clearance rates increased more than 100% (0.33 to 0.69 ml/min), with mean half-life reduced nearly 50% (167 to 94 h). This antibody induced acceleration of drug clearance reduced the mean AUC by 36% (844 to 530 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Only patients in the low dose group had no evidence of anti-Ro 45-2081 antibodies.

Table 8. Anti-Ro 45-2081 antibody concentrations.

	Anti-Ro 45-2081 Antibody Concentrations, ng/ml, median (range)			
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo	n = 23, 0 (0–169)	n = 21, 0 (0–79)	n = 17, 0 (0–313)	n = 13, 0 (0–49)
Low dose, 0.05 mg/kg	n = 25, 0 (0–183)	n = 25, 472 (0–3639)	n = 19, 861 (0–4248)	n = 19, 2935 (0–17,558)
Mid-dose, 0.2 mg/kg	n = 25, 0 (0–159)	n = 25, 393 (1–6895)	n = 24, 873 (0–7162)	n = 21, 3662 (20–23,570)
High dose, 0.5 mg/kg	n = 25, 0 (0–243)	n = 23, 646 (0–6610)	n = 23, 951 (0–8950)	n = 22, 3161 (0–25,875)

or third dosing interval. These anti-Ro 45-2081 antibodies were non-neutralizing, as shown by subsequent analyses.

TNF- α . Total (bound plus unbound) TNF- α concentrations ranged from 3 to 36 pg/ml during the pretreatment lead-in period. These concentrations immediately and steeply increased as expected, although in a dose-independent manner, for all patients who received Ro 45-2081, in clear contrast to TNF- α concentrations of placebo treated patients, which remained stable (Figure 3). TNF bound by Ro 45-2081 is bio-inactive.

DISCUSSION

Ro 45-2081, a recombinant humanized fusion protein neutralizing excess proinflammatory TNF, binding both TNF- α and TNF- β , was very well tolerated and produced transient efficacy for the mid-dose and modest efficacy in

the low and high dose groups in this trial of severe, active RA. Adverse events occurred infrequently, were dose-independent, commonly mild or moderate, and usually not or only remotely drug related.

Although heightened susceptibility to infection was anticipated as a potential risk³⁰⁻³⁴, intravenous Ro 45-2081 produced no apparent increase in number or type of infection. In a large trial using Ro 45-2081 versus placebo in patients with severe sepsis or early septic shock, overall mortality and organ failure were not significantly improved or impaired by Ro 45-2081³⁵. In this severely ill population, substantial negative effects of Ro 45-2081 would have been expected to be prominent had immune impairment by Ro 45-2081 been an issue. This is consistent with findings in this trial and other trials using Ro 45-2081 in patients with RA and multiple sclerosis^{22-26,36}.

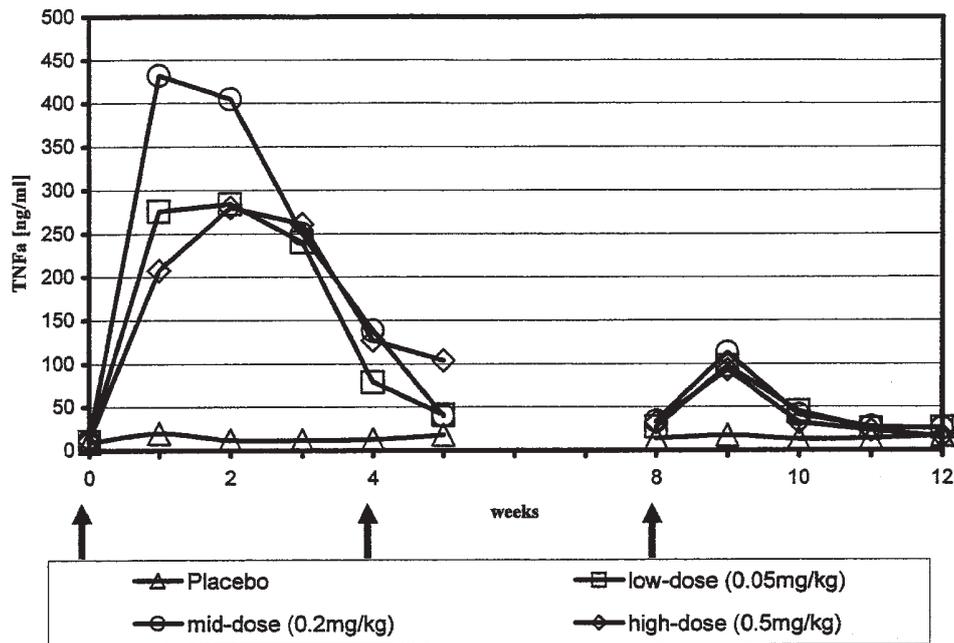


Figure 3. Total (bound plus unbound) TNF- α concentrations rapidly and steeply increased, although in a dose-independent manner, for patients treated with Ro 45-2081. In contrast, TNF- α concentrations of placebo treated patients remained unchanged.

The primary efficacy analysis in this study was based upon the number of patients achieving greater than 50% reduction in baseline swollen joint count at 2 time points, 4 weeks after the first and third infusions (Weeks 4 and 12). These time points reflected the lowest drug effects measured and therefore they proved to be a poor indicator of peak efficacy, but they do reflect the trough efficacy level that patients experienced.

All secondary efficacy variables measured at every study visit exhibited immediate treatment effects for 2 to 3 weeks after the first infusion in all active treatment groups. Maximum group mean improvements were consistently observed for the high dose treatment group for all efficacy variables, but with patient rated disease activity the mid-dose group exhibited slightly more improvement at most time points. This does indicate that there is a dose response in the range of doses explored in this trial. The formation of anti-drug antibodies complicates the interpretation of the data on the longterm dose effect.

Therapeutic effects were not maintained throughout the study: investigators observed that many patients began to lose benefits of the study drug after both second and third infusions earlier than after the first infusion, consistent with the occurrence of non-neutralizing anti-drug antibodies accelerating the clearance of Ro 45-2081. Also during this time an increased frequency of myalgias occurred, possibly indicating increased disease activity.

Pharmacokinetic characteristics of the first dose were consistent with those previously reported in healthy male volunteers³⁷. All patients administered active drug exhibited similar patterns of serum Ro 45-2081 clearance following the first intravenous infusion. Following second and third infusions, however, Ro 45-2081 clearance patterns varied among patients, but were clearly accelerated. Formation of an antibody-drug complex is proposed as the most likely explanation for this phenomenon of accelerated elimination, since clearance rates increased with anti-drug antibody concentrations. In turn, increased Ro 45-2081 clearance rates would account for the diminished beneficial effect observed after repeated infusions. However, anti-Ro 45-2081 antibody titers appeared to be unrelated to adverse events, and dose-independent.

The reason Ro 45-2081 appears more immunogenic than similar recombinant proteins most likely derives from a non-human amino acid sequence at the hinge region between the p55 kDa TNF receptors and the IgG1 FC region. It appears that antibodies directed at Ro 45-2081 map to this epitope on the molecule. This was confirmed after completion of this study in additional investigations (unpublished data). This affects clearance, but does not affect binding activity of the molecule in *ex vivo* testing.

The observed TNF- α elevations following Ro 45-2081 infusion were anticipated. The analytical method used to determine serum TNF- α measured total TNF- α (both free

TNF- α and TNF- α bound to Ro 45-2081). Because the half-life of Ro 45-2081 is much greater than that of TNF- α , accumulation of total (free plus bound) TNF- α was expected. However, comparison of immunoassay results with those of a cytotoxicity assay, measuring only bioactive TNF- α , revealed that the TNF- α circulating after a dose of Ro 45-2081 was not bioactive. At least initially it was thought that there was a large excess of lenercept to TNF so that nearly all circulating TNF- α was bound in a stable and bioinactive fashion. Since TNF- α elevations subsided at the end of dosing intervals but remained higher than unbound TNF- α concentrations pretreatment, this accumulation of bound, bioinactive TNF- α appears to be counterbalanced by Ro 45-2081 clearance.

In conclusion, intravenous Ro 45-2081 every 4 weeks proved safe and effective in patients seriously afflicted with RA. Since anti-drug antibody formation accelerates drug clearance, later efficacy was compromised as Ro 45-2081 concentrations fell. Dosing regimens to address the accelerated removal of Ro 45-2081 by changing the dose, reducing dosing intervals, and/or combining with commonly used immunosuppressives, such as MTX, may allow the efficacy to be maintained while continuing the safety profile of Ro 45-2081 in patients with RA.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are grateful to Dr Virginia Holcombe for her expert advice and helpful recommendations.

REFERENCES

- Brooks PM. Clinical management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993;341:286-90.
- Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcome in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21 Suppl 3:2-15.
- Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
- Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF- α : a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1992;31:293-8.
- Dayer JM, Fenner H. The role of cytokines and their inhibitors in arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992;6:485-516.
- Feldmann M, Brennan FM, Chantry D, et al. Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 1990;49:480-6.
- Saxne T, Palladino MA, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor α , but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumour necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
- Rankin ECC, Choy EHS, Kassimos D, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:334-42.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Rau R, Herborn G, Sander O, et al. Long-term treatment with the fully human anti-TNF antibody D2E7 slows radiographic disease progression in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999;42 Suppl:S400.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443-50.
- Lesslauer W, Tabuchi H, Gentz R, et al. Recombinant soluble TNF receptor proteins protect mice from LPS-induced lethality. *Eur J Immunol* 1991;21:2883-6.
- Ashkenazy A, Marsters SA, Capon DJ, et al. Protection against endotoxic shock by a tumor necrosis factor receptor immunoadhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10535-9.
- Hasler F, van de Putte L, Dumont E, et al. Safety and efficacy of TNF neutralization by lenercept in patients with rheumatoid arthritis exposed to a single dose [abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39 Suppl:S243.
- Hasler F, van de Putte L, Baudin M, et al. Chronic TNF neutralization (up to 1 year) by lenercept (TNFR 55 IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis: Results for open label extension of a double-blind single-dose phase I study [abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39 Suppl:S243.
- Sander O, Rau R, van Riel P, et al. Neutralization of TNF by lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) is associated with a dose-dependent reduction in disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months [abstract]. *Rheumatol Eur* 1996;25:S1,52.
- Sander O, Rau R, van Riel P, et al. Neutralization of TNF by lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: Results of a European Phase II trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39 Suppl:S242.
- Furst D, Weisman M, Paulus H, et al. Neutralization of TNF by lenercept (TNFR 55 TgGt, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: Results of a phase II trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39 Suppl:S243.
- Boers M, Tugwell P, Felson DT, et al. WHO and ILAR core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1994;21 Suppl 41:86-9.
- Margolin BH. Test for trend in proportions. In: Johnson N, Kotz S, editors. *Encyclopedia of statistical sciences*. New York: John Wiley

- & Sons; 1988:334-6.
29. Furst DE. Considerations on measuring decreased synovitis. Fifth Joint WHO/ILAR Task Force Meeting on Rheumatic Diseases. *ILAR Bulletin* 1994;2:17-21.
 30. Garcia I, Miyazaki Y, Araki K, et al. Transgenic mice expressing high levels of soluble TNF-R1 fusion protein are protected from lethal septic shock and cerebral malaria, and are highly sensitive to *Listeria monocytogenes* and *Leishmania major* infections. *Eur J Immunol* 1995;25:2401-7.
 31. Garcia I, Miyazaki Y, Marchal G, Lesslauer W, Vassalli P. High sensitivity of transgenic mice expressing soluble TNFR1 fusion protein to mycobacterial infections: synergistic action of TNF and IFN- γ in the differentiation of protective granulomas. *Eur J Immunol* 1997;27:3182-90.
 32. Havell EA. Evidence that tumour necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. *J Immunol* 1989;143:2894-9.
 33. Pfeffer K, Matsuyama T, Kuendig TM, et al. Mice deficient for the 55kd tumour necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell* 1993;73:457-67.
 34. Rothe J, Lesslauer W, Loetscher H, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* 1993;364:798-802.
 35. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al. Lenercept (p55-tumour necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter phase III trial with 1342 patients. *Crit Care Med* 2001;29:503-10.
 36. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.
 37. Kneer J, Dumont E, Birnboeck H, Kusano T, Gallati H, Lesslauer W. A new TNF-neutralizing agent — lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081): pharmacokinetic/dynamic data over a 100-fold dose range in healthy volunteers [abstract]. *Rheumatol Eur* 1996;25:S1.52.

O. Sander
R. Rau

Therapie der refraktären chronischen Polyarthrititis mit Tumornekrosefaktor α -Rezeptor-Fusionsprotein (TNFR55-IgG1) – Langzeitbeobachtung an 80 eigenen Patienten

Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a Tumor Necrosis Factor α Receptor Fusion Protein (TNFR55-IgG1) – A monocentric observation in 80 patients

Zusammenfassung *Ziel:* Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Therapie mit einem Tumornekrosefaktor α p55 Rezeptor IgG1 Fusionsprotein (TNFR55-IgG1) am eigenen Kollektiv. *Methode:* 80 Patienten mit florider, refraktärer, langjähriger cP wurden von uns in Phase II Studien eingebracht und über 2 bis 30 Monate mit monatlich 2,5 bis 100 mg TNFR55-IgG1 therapiert. Die kumulative Dosis betrug 40–940 mg. Krankheitsaktivität (Zahl geschwollener Gelenke, Blutsenkung, C-reaktives Protein), Therapie und Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Ferner wurde die Pharmakokinetik, der anti-TNFR55-IgG1 Antikörper- und der TNF

Spiegel nach der ersten und dritten Injektion bestimmt. *Ergebnis:* 80 Patienten konnten kumulativ 170 Patientenjahre dokumentiert werden. Fünf Patienten (6%) sind an ihrer kardiovaskulären Grunderkrankung verstorben, davon einer unter Therapie. Ein weiterer Patient starb 6 Monate nach Beendigung der Studie an einer septischen Arthritis nach auswärtiger intraartikulärer Corticosteroid-Injektion. 11 Patienten werden weiterhin mit TNFR55-IgG1 therapiert. Häufige Begleiterscheinungen unter der Therapie waren myalgiforme Beschwerden. Eine Patientin mit erosiver cP (ANA und anti-dsDNS positiv bereits vor TNFR55-IgG1) entwickelte eine Lupusnephritis 18 Monate nach der letzten Injektion des TNFR55-IgG1. Anti-TNFR55-IgG1 Antikörper korrelierten mit einer Verkürzung der Halbwertszeit. Veränderungen der Glykosylierung des Fusionsproteins beeinflussten Pharmakokinetik und Effektivität der Therapie. 9 Patienten zeigten eine anhaltende deutliche Besserung auch 2 Jahre nach der letzten Injektion. Durch eine über 30 Monate fortgesetzte Therapie konnte bei 11 Patienten eine Reduktion der Zahl geschwollener Gelenke um 81% erreicht werden.

Diskussion: Die Verträglichkeit, Akzeptanz und Wirkung des TNFR55-IgG1-Fusionsproteins sollte Anlaß sein, weiterhin an diesem Therapiekonzept festzuhalten.

Summary *Aim of the study:* To investigate the long-term effect of TNFR55-IgG1 in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to multiple previous DMARD treatments.

Methods: Between 1994 and 1995 we recruited 80 patients for two double blind, placebo-controlled multicenter trials. All patients were treated for 2–30 months with a glycosylated fused protein consisting of two human p55 TNF receptors linked to a human IgG1-Fc. The dose range was 2.5–100 mg/month given i. v. with cumulative doses from 40–940 mg. All patients were followed-up prospectively for 24–36 months after initiation of therapy. The evaluations included a 48 swollen and tender joint count, ESR, CRP, RF, ANA, ENA, and safety parameters at 6 month intervals. In addition, pharmacokinetics, TNF, and anti-TNFR55-IgG1 antibody levels were available after the first and third injection.

Results: Data from 80 patients are available representing an experience of more than 170 patient years; 11 patients are still being treated. Predominant reasons for treatment withdrawal were restrictions in treatment protocol. Six patients died (1 during treatment, 5 in the post-treatment follow-up). All deaths were related to preexisting cardiovascular disease except one post-surgery septic arthritis 6 months after the last

Dr. med. O. Sander (✉) · Prof. Dr. R. Rau
Evangelisches Fachkrankenhaus
Rheumatologische Klinik
Rosenstraße 2
D-40882 Ratingen

dosing (during vacation in another country). No malignancies were detected. Anti-TNFR55-IgG1 antibodies correlated with a decrease in drug half-time. Shifts in the TNFR55-IgG1 glycosylation pattern affected pharmacokinetics and efficacy. A lupus nephritis occurred 18 months after the last dosing in one patient with erosive RA (ANA and dsDNS

positive already before TNFR55-IgG1 initiation). Continued treatment for 3 years in 11 patients resulted in an 81% reduction in swollen joint count, less morning stiffness, less pain, and a reduction in steroids. *Conclusion:* Treatment with TNFR55-IgG1 is safe and efficacious over the long-term in patients with severe refractory RA.

Schlüsselwörter Chronische Polyarthritis – Tumornekrosefaktor α – Rezeptor-Fusionprotein – TNFR-IgG1

Key words Rheumatoid Arthritis – Tumor Necrosis Factor α – Receptor Fusion Protein – TNFR-IgG1

Einleitung

Der proinflammatorische Einfluß des Tumornekrosefaktors alpha (TNF) zeigt sich in vitro sowie im Tiermodell und korreliert mit der Krankheitsaktivität der chronischen Polyarthritis (cP). Zur Zeit befinden sich Therapieverfahren zur Neutralisierung des TNF mit monoklonalen Antikörpern (1, 7) und Rezeptor-Fusionsproteinen (3, 6, 8, 9) in den Phasen I-III der klinischen Prüfung. Gemeinsam ist ihnen die Bindung des TNF und eine Neutralisierung über den Fc Teil des Immunglobulins. Die kurzfristige Therapie führt über einen dosisabhängigen stark antiphlogistischen Effekt zu einer deutlichen Reduktion der Aktivität der chronischen Polyarthritis mit hoher Ansprechrate. Langzeiteffekte dieser Therapie sind bislang nur bei wenigen kontinuierlich behandelten Patienten beschrieben worden (2, 4).

Ziel dieser Untersuchung ist es, alle in unserer Klinik mit einem humanen, rekombinanten Fusionsprotein aus zwei p55 Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptoren und einem Fc-Fragment des IgG1 (TNFR55-IgG1) behandelten Patienten auch über das Studienprotokoll hinaus zu dokumentieren, um die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Therapie beurteilen zu können.

Methode

80 Patienten wurden von uns in zwei randomisierte doppelblinde placebokontrollierte multizentrische Phase II Studien mit TNFR55-IgG1 eingebracht (8, 9). Die Patienten hatten eine langjährige gesicherte therapie-refraktäre und zum Zeitpunkt des Einschlußes hoch floride chronische Polyarthritis (Tabelle 1). Zudem zeigten viele Patienten Zweiterkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung, Zustand nach Infarkt, arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonus, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Diabetes mellitus, kompensierte Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose (11). Alle Patienten wurden vor, während und nach der regulären Studiendurchführung zumindest halbjährlich untersucht.

Tab. 1 Demographische Daten (Median, Bereich, n=80)

Alter (Jahre)	58; 19–79
Geschlecht (weiblich)	59 (74%)
Krankheitsdauer (Jahre)	11; 2–34
Rheumafaktor	58 (72%)
Steroide (unter 10 mg)	64 (80%)
Anzahl vorheriger Basistherapien	4 (2–9)
Vorher MTX	80 (100%)
Vorher parenterales Gold	80 (100%)
Zahl geschwollener Gelenke (0–48)	25 (12–46)
Zahl schmerzhafter Gelenke (0–50)	31 (12–48)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/1 Stunde)	37 (5–126)
C-reaktives Protein (mg/l)	34 (0–167)

Neben der Krankheitsaktivität (Zahl geschwollener Gelenke, Blutsenkung, C-reaktives Protein) wurden Therapie und Nebenwirkungen dokumentiert.

Im Anschluß an die randomisierten Prüfungsphasen von jeweils 3 Monaten, in der monatliche Dosierungen von 2,5 mg (0,05 mg/kg) bis 100 mg verglichen wurden, stand den Patienten der ersten Studie (9) die Substanz zunächst zur offenen Therapie in monatlichen Dosierungen von 5 mg bis 30 mg (0,1 bis 0,3 mg/kg) für 9 Monate zur Verfügung. Nach Therapiepause wegen Umstellung der Produktion konnte die Behandlung mit monatlich 20 mg oder 50 mg fortgesetzt werden. Die Dosis konnte auch auf zwei 14 tägige Injektionen aufgeteilt werden. Patienten, die keine Möglichkeit zur weiteren offenen Therapie hatten oder diese abbrachen, wurden auf eine MTX Therapie umgestellt. Einen Überblick über die Therapiedaten gibt Tabelle 2.

Ergebnis

79 der eingebrachten 80 Patienten konnten über 24 bis 39 Monate dokumentiert werden. 5 Patienten (6%) sind an ihrer kardiovaskulären Grunderkrankung verstorben, davon einer unter Therapie. Ein weiterer Patient starb 6 Monate nach Beendigung der Studie an einer septischen Arthritis während eines Urlaubes auf Sri Lanka. Ein Zusammenhang mit der Testsubstanz konnte bei keinem

Tab. 2 Therapiedaten (Median, Bereich)

TNFR55-IgG1 Dosis/Monat	40 (2,5–100)
TNFR55-IgG1 kumulative Patientendosis	200 (40–940) mg
TNFR55-IgG1 Patientenexpositionszeit	4 (2–30) Monate
TNFR55-IgG1 kumulative Expositionszeit	> 50 Patientenjahre
Beobachtungszeit vor TNFR55-IgG1	8 (3–15) Jahre
Beobachtungszeit nach TNFR55-IgG1	24–36 Monate
Kumulative Beobachtung nach TNFR55-IgG1	> 170 Patientenjahre
Laufende Therapie mit TNFR55-IgG1	11 (14%) Patienten
Laufende Therapie mit Antikörpern gegen TNF	15 (19%) Patienten
MTX nach TNFR55-IgG1	47 (59%) Patienten
Verstorben	6 (7,5%) Patienten

Todesfall gesehen werden. 11 Patienten (15%) werden weiterhin mit TNFR55-IgG1 therapiert, 15 (19%) mit einem monoklonalen Antikörper gegen TNF. Die allgemeine Verträglichkeit der Therapie in diesem selektierten Patientengut mit teils limitierenden Begleiterkrankungen und vorheriger Unverträglichkeit zahlreicher Basistherapien war ausgezeichnet. Vermehrte Infektanfälligkeit oder Wundheilungsstörungen zeigten sich nicht. Bösartige Neubildungen traten unter der Therapie und in der Nachbeobachtungszeit nicht auf.

Eine häufige Begleiterscheinung in unserem Kollektiv waren myalgiforme Beschwerden, die bei nachlassender Wirkung auftraten und sich durch erneute Applikation der Prüfsubstanz, Steroids substitution oder Einleitung einer MTX Therapie besserten.

Bei 3 Patienten zeigte sich erstmals eine klinisch relevante Vaskulitis nach der Beendigung der Therapie mit TNFR-IgG1 mit einer Latenz von 3–6 Monaten. Eine Patientin mit einer ANA und dsDNS positiven

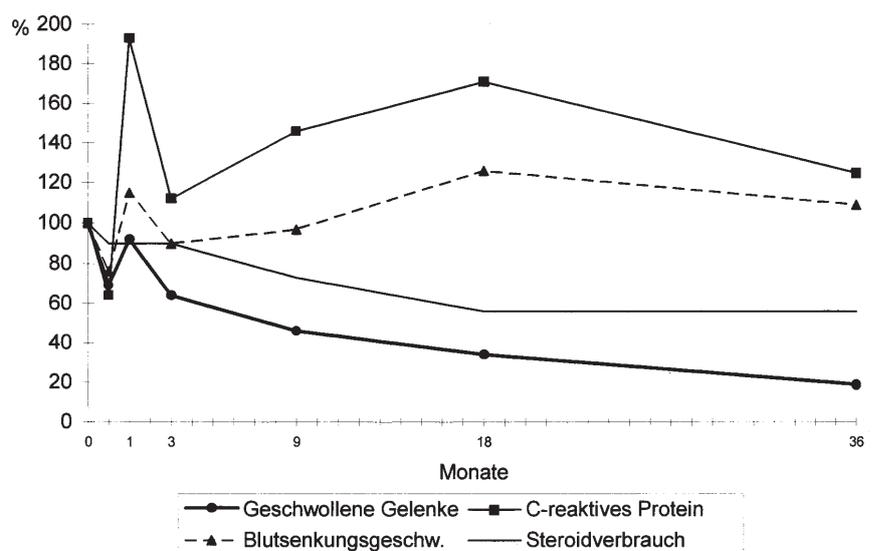
erosiven chronischen Polyarthritis entwickelte eine bi-optisch gesicherte Lupusnephritis 18 Monate nach der letzten Injektion des TNFR55-IgG1. Diese wird durch eine Puls-Cyclophosphamidtherapie kontrolliert.

Antikörper gegen TNFR55-IgG1 konnten bei der Mehrheit der Patienten bereits nach der ersten Applikation beobachtet werden, ohne daß die Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz bei weiteren Gaben beeinflusst wurde. Folge war aber eine Verkürzung der Halbwertszeit des Fusionsproteins mit nachlassender Effektivität der Therapie, gemessen 4 Wochen nach der Applikation bei 25 (31%) Patienten.

Unvorhergesehener Weise entsprach die Wirkung der 1994 hergestellten Substanz nicht der des Vorjahres. Nachträglich konnte dieses J. Kneer (5) erklären durch eine Änderung in der Mikroheterogenität der Glykosylierung des Fusionsproteins, die zu einer Änderung der Medikamenten-Clearance geführt hat. Dieses führte zu weiteren Abbrüchen der Therapie wegen vermeintlich „nachlassender Wirksamkeit“ bei 13 Patienten (16%). Die Substanz wurde uns nicht mehr zur Verfügung gestellt und die Therapie pausiert, bis 1995 eine ähnliche Bioverfügbarkeit wie 1993 erreicht werden konnte. Danach kam es in unserem Kollektiv zu keinem weiteren Abbruch der Therapie.

Die Therapie mit TNFR55-IgG1 führte bei 62 (67%) Patienten zu einer rasch einsetzenden deutlichen teilweise dramatischen Besserung ihrer Schmerzen, Gelenkschwellungen, Steifigkeit und Stimmungslage. Die Patienten konnten Dinge tun, die ihnen jahrelang unmöglich waren. Dieser Effekt dauerte meist 2–4 Wochen nach der Applikation an, konnte aber durch wiederholte Gaben des TNFR55-IgG1 bei der Mehrheit der Patienten reproduziert werden. 9 Patienten (11%) zeigten eine deutliche Besserung, die auch 2 Jahre nach

Abb. 1 Prozentuale Änderung klinischer und blutchemischer Daten während der Behandlung mit dem Tumornekrosefaktor Alpharezeptor Fusionsprotein über 36 Monate



der letzten Injektion anhielt. 18 von 26 Patienten (69%) sprachen auf eine wieder eingeleitete MTX Therapie deutlich besser an (10). Durch eine längerfristige kontinuierliche Therapie konnte eine deutliche Reduktion der Zahl geschwollener Gelenke erreicht werden (Abb. 1).

Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein fielen nach der ersten Injektion meist sehr stark ab, das CRP auf nicht mehr meßbare Werte. Nachfolgend kam es zu einem Anstieg, oft über den Ausgangswert, obwohl die Arthritis klinisch rückläufig war (Abb. 1).

Bei deutlichem Rückgang der Krankheitsaktivität konnte parallel eine Verringerung der radiologischen Progression, verglichen mit den Vorjahren, beobachtet werden. Auch (Defekt-)Heilungsphänomene wurden gesehen. Eine systematische Auswertung mit gängigen Scoringmethoden wurde aber noch nicht vorgenommen. Sie dürfte auch wegen der ausgeprägten Destruktionen vor Therapiebeginn schwierig sein.

Diskussion

Die Bindung des TNF α durch das Rezeptor Fusionsprotein TNFR55-IgG1 führt zu einer raschen, eindrucksvollen aber passageren Verringerung der klinischen Symptome der chronischen Polyarthrit. Dieser Effekt ist durch wiederholte Gaben reproduzierbar. Die Nutzung des therapeutischen Effektes wurde durch eine nicht vorhergesehene Verminderung der Halbwertszeit bei vorgegebenen Dosierungsintervalle erschwert.

Nach einer anfänglich parallelen Besserung der klinischen und Laborparameter zeigten viele Patienten trotz einer bestehenden guten Wirkung am Gelenk einen Anstieg der systemischen Entzündungsparameter. Diese

waren unter Steroiden oder MTX rasch rückläufig (10). Die Ursache des Phänomens ist unklar. Der Unterschied zu den anderen TNF α bindenden Proteinen, die eine über die Beobachtungsdauer anhaltende Verminderung der systemischen Entzündungsparameter bewirken, kann durch die in diesen Studien vergleichsweise hohe und häufige Dosierung erklärt werden. In der Studie von Moreland (6) war nur die Dosis von 16 mg/m² Körperoberfläche (8 Injektionen pro Monat, entsprechend etwa 180 mg des Rezeptor Fusionsproteins) deutlich besser als Placebo.

Ob die Inzidenz von neu auftretenden Autoimmunerkrankungen gesteigert ist, kann nur schwer abgeschätzt werden, zumal eine Selektion hochfluorider refraktärer Patienten rekrutiert wurde. Weitere Fallberichte liegen bei insgesamt 487 mit Ro45-2081 exponierten cP-Patienten nicht vor und lassen die Inzidenz gering erscheinen. Zur Beurteilung der Häufigkeit und Relevanz von neu auftretenden Autoimmunerkrankungen nach der Therapie sollten alle exponierten Patienten zumindest halbjährlich dokumentiert werden.

Patienten, die kontinuierlich therapiert werden konnten, zeigten einen Rückgang der Zahl geschwollener Gelenke von im Mittel 80%. Dieser Therapieerfolg bestätigt eine gleiche Beobachtung von Hasler, der eine Reduktion um 70% bei 33 über ein Jahr therapierten Patienten beschrieb (4).

Zusammenfassend sollte gesagt werden, daß die Verträglichkeit, Akzeptanz und Wirkung der TNF bindenden Substanzen Anlaß sein sollte, weiterhin an diesem Therapiekonzept festzuhalten. Neben der Monotherapie erscheinen insbesondere Kombinationen mit MTX vielversprechend.

Literatur

1. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. (1994) Randomised doubleblind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105–1110
2. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. (1994) Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor α in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1125–1127
3. Furst D, Weisman M, Paulus H et al. (1996) Neutralisation of TNF by Lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of an US phase II trial. *Arthritis Rheum* 39:S243 (abstract)
4. Hasler F, van de Putte L, Baudin M et al. (1996) Chronic TNF neutralisation (up to 1 year) by Lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis: results of an open-label extension of a double-blind single dose phase I study. *Arthritis Rheum* 39:S243 (abstract)
5. Kneer J, Dumont E, Birnböck H et al. (1996) A new TNF neutralizing agent – Lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081): pharmacokinetic/dynamic data over a 100-fold dose range in healthy volunteers and rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology in Europe* 25:S52 (abstract)
6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. (1997) Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337:141–147
7. Rankin ECC, Choy EHS, Kassimos D et al. (1995) A double blind, placebo-controlled, ascending dose trial of the recombinant humanised anti-TNF- α antibody CPD571. *Arthritis Rheum* 38:S295 (abstract)
8. Rau R, Sander O, Schattenkirchner M et al. (1996) Monthly vs. bimonthly dosing of Lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of a double-blind controlled phase II trial. *Arthritis Rheum* 39:S243 (abstract)

9. Sander O, Rau R, van Riel P et al. (1996) Neutralisation of TNF by Lenercept (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of a European phase II trial. *Arthritis Rheum* 39:S242 (abstract)
10. Sander O, Herborn G, Rau R (1995) Tumornecrosisfactor α (TNF) blockade enhances Methotrexate (MTX) response in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 38:S266 (abstract)
11. Sander O, Bock E, Rau R (1997) Safety and efficacy of TNF α receptor-fusion protein (TNFR55-IgG1, Ro 45-2081) in patients with RA and liver cirrhosis. *Arthritis Rheum* 40:S80 (abstract)

A Single Dose, Placebo Controlled Study of the Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibody Adalimumab (D2E7) in Patients with Rheumatoid Arthritis

ALFONS den BROEDER, LEO B.A. van de PUTTE, ROLF RAU, MANFRED SCHATTENKIRCHNER, PIET L.C.M. van RIEL, OLIVER SANDER, CHRISTINA BINDER, HELMUT FENNER, YVONNE BANKMANN, RAJA VELAGAPUDI, JOACHIM KEMPENI, and HARTMUT KUPPER

ABSTRACT. Objective. To assess the pharmacokinetics, safety profile, and efficacy of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in patients with long-standing, active rheumatoid arthritis (RA).

Methods. This was a randomized, double blind, placebo controlled study of single intravenous injections of ascending doses (0.5 to 10 mg/kg) of adalimumab in 5 cohorts of 24 patients each (18 adalimumab and 6 placebo in all cohorts except the 0.5 mg/kg cohort of 17 adalimumab, 7 placebo). A total of 120 patients participated (adalimumab 89, placebo 31). The clinical response was measured by changes in composite scores defined by the criteria of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology.

Results. Single doses of adalimumab showed a rapid onset of clinical effect (24 hours to 1 week), with peak efficacy at 1 to 2 weeks that was sustained for at least 4 weeks and for as long as 3 months in some patients. EULAR response was seen at least once during the 4 week period after drug injection in 29% of patients in the placebo group as well as in 41%, 78%, 72%, 89%, and 100% in the 0.5, 1, 3, 5, and 10 mg/kg groups, respectively. No dose related increases in adverse events were observed in the adalimumab patients compared with the placebo group. Adalimumab systemic drug exposure ($AUC_{0-\infty}$) increased linearly with an increase in dose. The mean total serum clearance was 0.012 to 0.017 l/h, and the steady-state volume of distribution ranged from 4.7 to 5.5 l. The estimated mean terminal half-life ranged from 10.0 to 13.6 days for the 5 cohorts, with an overall mean half-life of 12 days.

Conclusion. Treatment with the fully human Mab adalimumab was safe and well tolerated when administered as a single intravenous injection at doses up to 10 mg/kg, and was associated with a clinically significant improvement in the signs and symptoms of active RA. (*J Rheumatol* 2002;29:2288-98)

Key Indexing Terms:

FULLY HUMAN ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR- α ANTIBODY PHASE I
RHEUMATOID ARTHRITIS ADALIMUMAB D2E7 PHARMACOKINETICS

From the Department of Rheumatology, University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus, Ratingen, Germany; University of Munich, Munich, Germany; and Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany.

Supported by Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany, and Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA.

A. den Broeder, MD; L.B.A. van de Putte, MD, Professor; P.L.C.M. van Riel, MD, Professor, Department of Rheumatology, University Medical Center Nijmegen; R. Rau, MD, Professor; O. Sander, MD, Department of Rheumatology, Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen; M. Schattenkirchner, MD, Professor; C. Binder, MD, Department of Rheumatology, University of Munich; H. Fenner, PhD, Professor, Consultant, Switzerland; Y. Bankmann, PhD; J. Kempeni, MD; H. Kupper, MD, Abbott GmbH & Co. KG; R. Velagapudi, PhD, Abbott Laboratories, Parsippany, NJ, USA.

Address reprint requests to Prof. L.B.A. van de Putte, Department of Rheumatology, University Medical Center Nijmegen, Geert Grooteplein 8, PO Box 9101, 6500 HBNL-6525 GA Nijmegen, The Netherlands.

Submitted March 19, 2001; revision accepted April 29, 2002.

For decades, treatment modalities for rheumatoid arthritis (RA) have included nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID), disease modifying antirheumatic drugs (DMARD), and corticosteroids¹. The DMARD methotrexate (MTX) became the treatment of choice because of its efficacy and safety in short and longterm trials²⁻⁵. Yet some patients do not respond to MTX treatment and others experience toxicity^{6,7}. DMARD combination therapy, often with MTX, also has resulted in improved disease control compared with single agents⁷⁻¹².

Recently, the focus of novel therapies for RA has shifted to attempts to target the cellular inflammatory mechanisms involved in longterm tissue destruction in order to slow or prevent disease progression. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) are known to play an important role in the induc-

tion and maintenance of inflammatory synovitis and articular matrix degradation; modulation of their synovial activity provides the potential for novel therapeutic interventions in RA^{13,14}. Biological agents such as anticytokine antibodies and soluble receptors that bind and neutralize these mediators have been developed. These new biological treatment modalities include chimeric and humanized monoclonal antibodies (Mab)¹⁵⁻¹⁷ and fusion proteins of soluble TNF-receptor proteins with human immunoglobulin Fc regions¹⁸. Currently, the 2 TNF- α inhibitors available for use are infliximab and etanercept. These agents show enhanced efficacy and improved tolerability compared with placebo^{16,18,19}. Longterm use of biological agents with nonhuman constructs, however, may be limited by immune responses mounted against their foreign components, thereby reducing their half-life and thus efficacy²⁰. In addition, there may be increased risk of adverse events due to immune complex formation²⁰. Given these limitations, the development of a fully human (i.e., 100% human peptide sequences in a natural configuration) therapeutic antibody has the potential to provide improved safety and efficacy in longterm use²⁰.

Adalimumab (D2E7; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) is a fully human anti-TNF- α Mab consisting of 100% human sequences developed using phage display technology²¹. The adalimumab antibody has been extensively tested in standard *in vitro* and *in vivo* toxicity assays and in animal models of disease^{22,23}. We assessed the clinical pharmacology profile and evaluated the safety, tolerability, and efficacy of adalimumab over a range of doses in patients with active RA. The results have been reported in abstract form²⁴.

MATERIALS AND METHODS

This multicenter, double blind, randomized, placebo controlled, ascending single dose study in cohorts of patients with active RA was conducted in one center in The Netherlands and 2 in Germany. The study was administered in accord with good clinical practice guidelines and principles of the Declaration of Helsinki and followed ethics committee approval. All patients gave written informed consent to participate.

Patients. The study population included men and women ≥ 18 years of age (women of childbearing potential required a negative pregnancy test and had to use a reliable method of contraception to be included) with a diagnosis of RA and evidence of active inflammatory synovitis as defined by a Disease Activity Score (DAS) of ≥ 3.2 at study entry²⁵. The body weight of patients was limited to ≤ 100 kg. Important exclusion criteria included intraarticular or intramuscular corticosteroid treatment within 4 weeks prior to study screening, joint surgery within 2 months prior to study screening (if those joints were to be included in the study assessment), and treatment with any chemical or biological investigational drugs 2 months or 12 months, respectively, prior to study screening.

Study procedures. After a 3 week washout period for DMARD, a single intravenous (IV) injection of study drug lasting 3 to 5 min was administered to qualified patients (adalimumab $n = 89$, placebo $n = 31$) hospitalized for 24 h. The study had 5 ascending cohorts with 24 patients each. Within each cohort, 18 patients received adalimumab and 6 received matching placebo, except in the 0.5 mg/kg cohort, in which 17 patients received adalimumab and 7 received placebo. Doses of adalimumab were 0.5, 1, 3, 5, and 10

mg/kg, respectively. The cohort with the next higher dose was started only if no dose-limiting adverse events were observed at the previous dose level. Concomitant treatment with antirheumatic/antiinflammatory drugs was not allowed during the study, with the exception of stable doses of NSAID and/or corticosteroids, with a maximum daily dose equivalent to 10 mg prednisolone. Analgesics, including over-the-counter preparations, propoxyphene, or codeine alone or in combinations were not allowed, with the exception of infrequent acetylsalicylic acid (ASA) (maximum daily dose 500 mg) or equivalent treatments for mild pain. Regular intake of low dose ASA for prophylaxis of myocardial infarction was allowed.

Patients were monitored with weekly examinations for at least 4 weeks. If the study drug showed efficacy in individual patients beyond this 4 week period, they continued under observation until their disease status deteriorated (i.e., a reduction of at least 1.2 in the DAS)²⁴ to assess the duration of efficacy of single dose administration up to Month 3. After completion of the single dose study, patients were offered the option to enter a continuation study, either at the end of the 4 week followup period (Day 29) or upon clinical deterioration. The results of the continuation study, which involved multiple injections of the study drug, will be reported separately.

Pharmacokinetic assessments. Pharmacokinetic (PK) analysis was performed using a noncompartmental approach for intravenous (IV) bolus delivery. The PK analyses were accomplished using PK software (KineticTM 2000, Version 3.0, InnaPhase, UK). The PK variables assessed were the model-dependent parameters for serum concentrations of drug, as follows: area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$), serum clearance, volume of distribution at steady state (V_{ss}), and terminal log-linear phase half-life ($t_{1/2}$). Blood samples were collected predose, immediately after the end of injection, and then at 15 min and 1, 4, 8, 12 and 24 hours postdose. Additional samples were taken weekly for up to 6 weeks postdose (4 weeks minimum) and biweekly thereafter, up to a maximum of 3 months postdose. Samples were assayed for adalimumab content using a validated double antigen sandwich ELISA. The assay is sensitive (limit of quantitation 0.72 $\mu\text{g/ml}$), precise (interassay coefficient of variation $< 12\%$), and accurate (interassay deviation from nominal $< \pm 20\%$).

Safety assessments. Safety and tolerability were evaluated based on reported adverse events, standard hematology and biochemistry measures and urinalysis, vital signs, and electrocardiogram (ECG). In addition, total immunoglobulins M, G, A, and E, and coagulation factors [activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), and fibrinogen] and complement activity (C1q, C3, C4) were assessed using standard methods. Pulse rate, blood pressure, body weight, and temperature were measured predose and at various times through Day 29. A 12-lead ECG was recorded predose, 4 h postdose, and on Day 29.

Efficacy assessments. Efficacy analyses through Day 29 were based on the intent-to-treat population within this period. Efficacy variables were determined at each patient visit. For the Ritchie Articular Index (RAI), a variant of the tender joint count (TJC)²⁶, 53 joints or regions were assessed by pressure and joint manipulation upon examination. Standard pain grading was used for calculation of the RAI²⁶. For swollen joint count (SJC), 44 joints were rated by examination as either swollen or not swollen. Patient's global assessment of disease activity, pain, and general health, and physician's assessment of disease activity were recorded using standard 100 mm visual analog scales (VAS). Erythrocyte sedimentation rate (ESR; mm/h) was assessed as a measure of the acute phase reactant. Standard criteria were used to determine American College of Rheumatology (ACR) response; the RAI was used to assess the number of tender joints.

From the assessments described above, DAS was calculated by the following formula²⁵:

$$\text{DAS} = 0.53938 \times \sqrt{(\text{RAI})} + 0.06465 \times \text{SJC} + 0.33 \text{Ln}(\text{ESR}) + 0.00722 \times \text{patient's general health assessment}$$

Functional capacity was assessed using either the Dutch Health Assessment Questionnaire (HAQ) or the German HAQ, depending on the location of

the center^{27,28}. European League Against Rheumatism (EULAR) responses were compared with those defined by the ACR at the 20% and 50% improvement levels²⁹. Responses based on EULAR criteria were defined as good response (DAS decrease from baseline > 1.20 and current DAS ≤ 2.40) or no response (DAS decrease from baseline of ≤ 0.6 or improvement of > 0.6 but ≤ 1.20 and DAS attaining > 3.7). The improvement of the remaining patients was classified as moderate response²⁵. For the ACR20 and ACR50 responses, a positive response was considered to be 20% or 50%, respectively, for improvements in the TJC (RAI), SJC, and at least 3 of 5 other variables (patient's assessment of pain, patient or physician assessment of disease activity, HAQ score, and ESR).

Statistical methodology. Descriptive statistics and simple linear regression analyses were performed to determine variability in PK data and to establish dose proportionality. Analyses of efficacy data were descriptive. Accordingly, 95% confidence intervals were calculated for treatment group means or percentages, for differences between dose groups of adalimumab versus placebo, and actual or percentage differences from predose data. Safety data also were analyzed using descriptive statistics.

RESULTS

Patients. A total of 120 patients were randomized to receive study medication. No significant differences among study groups were detected in pretreatment characteristics or baseline disease activity (Table 1). The mean ages of patients in the study cohorts ranged from 53 to 59 years, and most were female (64%). Overall, the mean duration of RA was 11.5 years. All randomized patients had received therapies for RA prior to study entry. These included both drug treatment and surgery. The most frequently used drug treatments were DMARD, glucocorticoids, and NSAID. The mean number of previous DMARD per patient was 3.7 for placebo and 3.6, 3.9, 3.9, 4.4, and 3.9 for patients receiving adalimumab 0.5, 1, 3, 5, and 10 mg/kg, respectively. The most frequently given DMARD were MTX (88%), gold preparations (78%), sulfasalazine (71%), chloroquine/hydroxychloroquine (43%), azathioprine (40%), penicillamine (29%), cyclosporin A (10%), and cyclophosphamide (8%). Ninety-seven percent of patients randomized to placebo were receiving DMARD prior to study entry. In the adalimumab 0.5, 1, 3, 5, and 10 mg/kg cohorts, 94%, 100%, 94%, 94%, and 94% of patients, respectively, were receiving DMARD.

During the study period, 77.4% and 67.7% of patients receiving placebo were taking concomitant corticosteroids and NSAID, respectively. Concomitant corticosteroid use occurred in 52.9%, 77.8%, 66.7%, 77.8%, and 66.7% of patients in the adalimumab groups in order of ascending dose. Additionally, NSAID were taken concomitantly by 94.1%, 72.2%, 55.6%, 88.9%, and 72.2% of patients in the respective adalimumab groups. In all, 70.8% and 74.2% of patients were utilizing concomitant corticosteroids and NSAID, respectively. All patients received at least one concomitant medication, and the maximum number of different concomitant medications taken by a patient ranged up to 12. All concomitant medications taken were allowed by the study protocol.

All randomized patients completed the double blind study except for one patient in the 0.5 mg/kg group, who

received the study drug but withdrew after 25 days because of a serious adverse event (necrotizing pancreatitis).

Pharmacokinetic results. PK variables derived using noncompartmental analyses are summarized in Table 2. Mean serum concentration-time (log-linear) profiles following single IV bolus doses of adalimumab 0.5 to 10 mg/kg are shown in Figure 1. Serum adalimumab concentrations appeared to have declined biexponentially. Mean serum adalimumab clearance ranged from 0.012 to 0.017 l/h (0.191 to 0.290 ml/min). The estimated mean steady-state volume of distribution ranged from 4.7 to 5.5 l (0.068 to 0.082 l/kg), indicating that the drug mainly resides in the vascular compartment. The mean terminal half-life ranged from 242 to 326 h (10.0 to 13.6 days). The overall mean half-life for all dose groups was 12 days. Systemic exposure ($AUC_{0-\infty}$) increased linearly with an increase in dose following single IV bolus doses of adalimumab ranging from 0.5 to 10 mg/kg (Figure 2). The clearance, terminal half-life, and steady-state volume of distribution appeared to be dose independent, indicating linear kinetics.

Safety and tolerability results. The injections of adalimumab and placebo were well tolerated. All patients in both adalimumab and placebo treated groups experienced at least one adverse event. In general, overall adverse event frequencies did not differ between the placebo and the adalimumab groups, and no increased rate of adverse events was seen with increasing doses of adalimumab (Table 3). The most frequently reported clinical adverse events were fever (body temperature $\geq 37^{\circ}\text{C}$), headache, and hypertension (Table 4). Pruritus and rash occurred in 6 and 5 patients, respectively, treated with adalimumab and none with placebo. No injection site reactions were reported. Two patients experienced a serious adverse event after treatment with adalimumab. One developed necrotizing pancreatitis with abdominal pain 15 days after injection of adalimumab 0.5 mg/kg. Retrospectively, it was discovered that this patient had a strongly elevated serum lipase at baseline and a hidden history of alcohol abuse. Furthermore, chronic gastritis and bronchitis due to nicotine abuse existed before the study. Nevertheless, the contributing role of administration of a single dose of adalimumab (0.5 mg/kg) to the patient's severe abdominal disease was considered to be unclear by the investigator. The second patient was from the 1 mg/kg group. He had a known long history of epilepsy and had an epileptic seizure 5 days after injection of adalimumab. The plasma concentration of the concomitant medication phenytoin was analyzed retrospectively and proved to be in a subtherapeutic range. The dosage of the antiepileptic medication was adjusted, and the patient was treated repeatedly with adalimumab in the continuation study without additional adverse events.

Changes from baseline in clinical laboratory values, vital signs, and ECG were small in all treatment groups. A few cases of clinical laboratory values meeting grades 3 or 4 of

Table 1. Demographic and baseline disease characteristics.

Demographic Characteristics	Adalimumab, mg/kg						Total
	Placebo	0.5	1	3	5	10	
No. patients	31	17	18	18	18	18	120
Sex, n (%)							
Male	9 (29)	7 (41)	8 (44)	10 (56)	3 (17)	6 (33)	43 (36)
Female	22 (71)	10 (59)	10 (56)	8 (44)	15 (83)	12 (67)	77 (64)
Age, yrs*	55 ± 11 (31–75)	54 ± 15 (26–72)	58 ± 8 (42–76)	54 ± 11 (24–71)	59 ± 12 (39–76)	53 ± 16 (24–80)	55 ± 12 (24–80)
Weight, kg, median							
Male	81.0	80.0	71.5	73.5	86.0	82.5	80.0
Female	62.5	72.5	58.5	57.0	63.0	67.0	64.0
RA duration, yrs [†]	11.9	11.0	11.2	10.8	14.5	8.9	11.5
Patients taking previous DMARD at baseline, n (%)	30 (97)	16 (94)	18 (100)	17 (94)	17 (94)	17 (94)	115 (96)
Previous DMARD, n [†]	3.7	3.6	3.9	3.9	4.4	3.9	3.9
Patients taking concomitant corticosteroids, n (%)	24 (77.4)	9 (52.9)	14 (77.8)	12 (66.7)	14 (77.8)	12 (66.7)	85 (70.8)
Patients taking concomitant NSAID, n (%)	21 (67.7)	16 (94.1)	13 (72.2)	10 (55.6)	16 (88.9)	13 (72.2)	89 (74.2)
Measures of arthritis activity							
DAS [†]	5.16	5.14	5.81	5.35	4.93	5.63	5.32
TJC (0–53, RAI), n [†]	23.5	23.8	27.1	21.8	20.7	27.0	23.9
SJC (0–44), n [†]	18.4	18.4	20.8	20.8	15.9	20.4	19.1
ESR, mm/h [†]	39.0	36.3	55.3	47.1	43.1	47.2	44.2
CRP, mg/l [†]	41.4	37.5	85.8	51.6	53.4	57.0	53.7
Physician global assessment, mm, VAS [†]	62.1	59.1	68.3	70.2	64.2	72.3	65.7
Patient global assessment, mm, VAS [†]	60.5	66.0	78.1	63.0	64.9	69.4	66.3
Patient assessment of pain, mm, VAS [†]	58.6	63.2	74.6	61.4	64.3	71.4	64.9
Morning stiffness, min [†]	132.9	106.8	143.3	130.0	111.1	143.6	128.7
HAQ score [†]	1.57	1.57	1.85	1.41	1.61	1.93	1.65

* Mean value ± standard deviation (range). [†] Mean value. DAS: Disease Activity Score; TJC: tender joint count; RAI: Ritchie Articular Index; SJC: swollen joint count; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; VAS: visual analog scale; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Table 2. Mean (SD) pharmacokinetic measures (noncompartmental analyses) following single IV injection of adalimumab.

Dose, mg/kg	C _{max} [*] μg/ml	AUC _{0–∞} [*] μg·h/ml	t _{1/2} [*] h	Clearance, l/h	Clearance, ml/h/kg	V _{ss} , l	V _{ss} , l/kg
0.5	25 (22)	2729 (707)	284 (119)	0.015 (0.006)	0.196 (0.068)	5.3 (1.4)	0.068 (0.013)
1	68 (76)	4363 (1807)	242 (170)	0.017 (0.006)	0.261 (0.089)	5.0 (1.3)	0.075 (0.020)
3	78 (28)	14229 (3703)	267 (90)	0.015 (0.004)	0.225 (0.061)	5.5 (1.4)	0.082 (0.022)
5	144 (46)	32963 (11556)	326 (129)	0.012 (0.004)	0.163 (0.041)	4.7 (1.0)	0.068 (0.014)
10	284 (74)	67115 (17385)	321 (117)	0.012 (0.003)	0.158 (0.038)	4.7 (1.3)	0.065 (0.018)

C_{max}: peak serum adalimumab concentration immediately after end of injection; AUC_{0–∞}: total area under the serum concentration-time curve; t_{1/2}: half-life; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

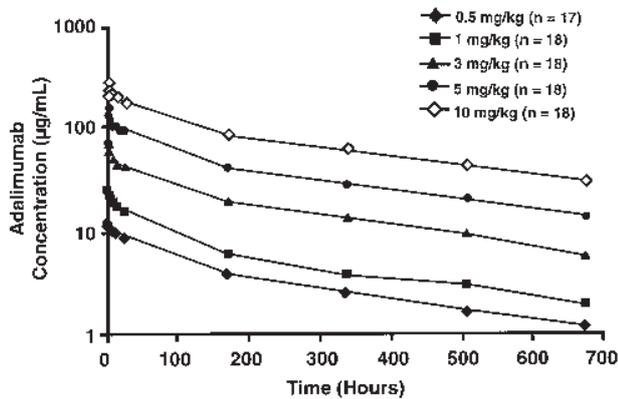


Figure 1. Mean serum profile of adalimumab following single IV injections (semilogarithmic plot).

Figure 2. Relationship between area under the serum concentration-time curve and dose following single IV injections of adalimumab.

the common toxicity criteria (CTC) occurred following study drug administration, as follows: prothrombin time (grade 3) occurred in one patient in the adalimumab 0.5 mg/kg group; and low lymphocytes (grade 3 or 4), a common condition at study entry (22%), occurred in 29% of placebo patients and 28% of adalimumab patients.

Efficacy results

Primary efficacy variables (DAS, EULAR response, ACR20, ACR50). In all the adalimumab dose groups, reductions in DAS compared with baseline scores were observed. In the placebo group, by contrast, only slight mean changes in DAS from baseline were found at all evaluated time points. The improvement in DAS was smallest in the 0.5 mg/kg group. Comparatively, the improvement was much larger in the adalimumab higher dosage groups (1 to 10 mg/kg), but of similar magnitude between the groups (Table 5 and Figure 3). For the adalimumab dose groups, an initial decline in DAS was seen as early as 24 h after injection, decreasing further up to Day 8, and returning toward baseline by Days 22 and 29. For all adalimumab dose groups other than 0.5 mg/kg, DAS remained below the pretreatment level through Day 29.

Relative to placebo, treatment with adalimumab 0.5 mg/kg resulted in clinically significantly greater decreases from baseline in DAS at Days 8 and 15. For the adalimumab 1 mg/kg group, the change from baseline in DAS versus placebo was clinically significant at all evaluated time points through Day 29. Similar results were noted for the adalimumab groups receiving 3, 5, and 10 mg/kg.

Table 3. Overview of patients with treatment emergent adverse events (AE) through Day 29.

	Adalimumab Dose Cohort, mg/kg					All Adalimumab	All Placebo
	0.5	1	3	5	10		
No. patients							
Adalimumab	17	18	18	18	18	89	—
Placebo	7	6	6	6	6	—	31
AE, n (%)							
Clinical AE							
Adalimumab	15 (88)	15 (83)	18 (100)	11 (61)	16 (89)	75 (84)	—
Placebo	7 (100)	5 (83)	5 (83)	5 (83)	5 (83)	—	27 (87)
Laboratory AE							
Adalimumab	16 (94)	16 (89)	16 (89)	18 (100)	16 (89)	82 (92)	—
Placebo	7 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	—	31 (100)
Possibly drug related AE							
Adalimumab	12 (71)	12 (67)	11 (61)	8 (44)	9 (50)	52 (58)	—
Placebo	6 (86)	4 (67)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	—	18 (58)
Severe/life threatening AE							
Adalimumab	5 (29)	4 (22)	4 (22)	3 (17)	2 (11)	18 (20)	—
Placebo	1 (14)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	1 (17)	—	7 (23)
Serious AE							
Adalimumab	1 (6)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	—
Placebo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
AE, leading to withdrawal							
Adalimumab	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	—
Placebo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)

Table 4. Most frequent (experienced by ≥ 2 patients) treatment emergent clinical adverse event (AE).

	Adalimumab Dose Cohort, mg/kg					All Adalimumab	All Placebo
	0.5	1	3	5	10		
No. patients							
Adalimumab	17	18	18	18	18	89	—
Placebo	7	6	6	6	6	—	31
AE, n (%)							
Fever							
Adalimumab	5 (29)	7 (39)	4 (22)	3 (17)	4 (22)	23 (26)	—
Placebo	2 (29)	1 (17)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	—	9 (29)
Headache							
Adalimumab	2 (12)	5 (28)	5 (28)	2 (11)	3 (17)	17 (19)	—
Placebo	1 (14)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	—	2 (6)
Hypertension							
Adalimumab	7 (41)	2 (11)	2 (11)	1 (6)	2 (11)	14 (16)	—
Placebo	2 (29)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	—	3 (10)
Asthenia							
Adalimumab	2 (12)	3 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	6 (7)	—
Placebo	1 (14)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	—	3 (10)
Rhinitis							
Adalimumab	1 (6)	2 (11)	2 (11)	1 (6)	0 (0)	6 (7)	—
Placebo	1 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	2 (6)
Dizziness							
Adalimumab	0 (0)	3 (17)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	5 (6)	—
Placebo	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	—	2 (6)
Flu syndrome							
Adalimumab	2 (12)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	2 (11)	5 (6)	—
Placebo	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	1 (3)
Pruritus							
Adalimumab	1 (6)	0 (0)	2 (11)	1 (6)	2 (11)	6 (7)	—
Placebo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
Rash							
Adalimumab	2 (12)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	1 (6)	5 (6)	—
Placebo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
Arthralgia							
Adalimumab	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	2 (11)	4 (4)	—
Placebo	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	1 (3)
Nausea							
Adalimumab	1 (6)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	4 (4)	—
Placebo	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	—	1 (3)
Joint disorder							
Adalimumab	0 (0)	1 (6)	1 (6)	2 (11)	0 (0)	4 (4)	—
Placebo	1 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	2 (6)
GI pain							
Adalimumab	0 (0)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	1 (6)	3 (3)	—
Placebo	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	—	2 (6)

GI: gastrointestinal.

Response rates based on EULAR and ACR20 criteria (using ESR as the acute phase reactant variable) were of similar magnitude at each time point and are illustrated in Figures 4 and 5. EULAR response was seen at least once during the 4 week period after study drug injection in 29% of patients in the placebo group and in 41%, 78%, 72%, 89%, and 100% in the adalimumab 0.5, 1, 3, 5, and 10 mg/kg groups, respectively, and ACR20 response in 47%, 67%, 78%, 67%, and 83%, respectively, in the adalimumab

groups and 16% in placebo. In the higher adalimumab dose groups, 60% to more than 80% of patients achieved EULAR and ACR20 response status between 24 hours and 29 days of treatment. Therapeutic effects became evident within 24 hours to 1 week after adalimumab administration and peaked after 1 to 2 weeks, with dose response seeming to reach a plateau at 1 mg/kg adalimumab. In contrast, only 29% of patients on placebo achieved EULAR response status. The ACR50 responder rates at any time through Day

Table 5. Disease activity scores (DAS) over time: mean (95% CI) baseline measurements and differences from baseline.

	Adalimumab Dose Cohort, mg/kg				
	0.5	1	3	5	10
No. Patients					
Adalimumab	17	18	18	18	18
Placebo	6	6	6	6	6
Mean DAS (95% CI) at baseline					
Adalimumab	5.14 (4.72, 5.55)	5.81 (5.32, 6.31)	5.35 (4.93, 5.77)	4.93 (4.53, 5.32)	5.63 (5.09, 6.17)
Placebo	5.24 (4.59, 5.89)	4.69 (3.70, 5.68)	5.79 (3.84, 7.74)	5.24 (4.05, 6.42)	
Mean difference in DAS (95% CI) from baseline					
24 hours					
Adalimumab	-0.25 (-0.49, -0.01)	-0.81 (-1.10, -0.53)	-0.49 (-0.76, -0.22)	-0.33 (-0.64, -0.02)	-0.72 (-1.00, -0.43)
Placebo	-0.02 (-0.27, 0.24)	-0.45 (-1.30, 0.39)	-0.22 (-0.66, 0.23)	-0.36 (-0.95, 0.23)	0.16 (-0.12, 0.44)
Day 8					
Adalimumab	-0.76 (-1.12, -0.39)	-1.28 (-1.58, -0.97)	-1.50 (-1.88, -1.13)	-1.21 (-1.69, -0.74)	-1.29 (-1.85, -0.73)
Placebo	-0.32 (-1.16, 0.51)	-0.04 (-0.84, 0.76)	-0.16 (-1.05, 0.72)	-0.31 (-1.21, 0.59)	0.42 (-0.10, 0.93)
Day 15					
Adalimumab	-0.82 (-1.31, -0.33)	-1.37 (-1.77, -0.97)	-1.45 (-1.87, -1.04)	-1.19 (-1.69, -0.68)	-1.50 (-1.88, -1.13)
Placebo	-0.34 (-0.88, 0.21)	0.15 (-0.52, 0.83)	0.10 (-0.94, 1.15)	-0.16 (-1.37, 1.05)	0.12 (-0.77, 1.01)
Day 22					
Adalimumab	-0.35 (-0.88, 0.18)	-1.14 (-1.58, -0.71)	-1.27 (-1.73, -0.81)	-1.56 (-2.13, -0.99)	-1.53 (-1.99, -1.08)
Placebo	0.04 (-0.48, 0.56)	0.38 (-0.06, 0.82)	0.34 (-0.21, 0.89)	0.16 (-0.68, 1.00)	0.32 (-1.44, 2.08)
Day 29					
Adalimumab	0.16 (-0.32, 0.64)	-0.81 (-1.31, -0.31)	-1.05 (-1.54, -0.55)	-1.52 (-2.08, -0.96)	-1.08 (-1.54, -0.62)
Placebo	0.22 (-0.24, 0.68)	0.38 (-0.42, 1.19)	0.30 (-0.55, 1.15)	0.04 (-0.87, 0.94)	0.37 (0.04, 0.71)

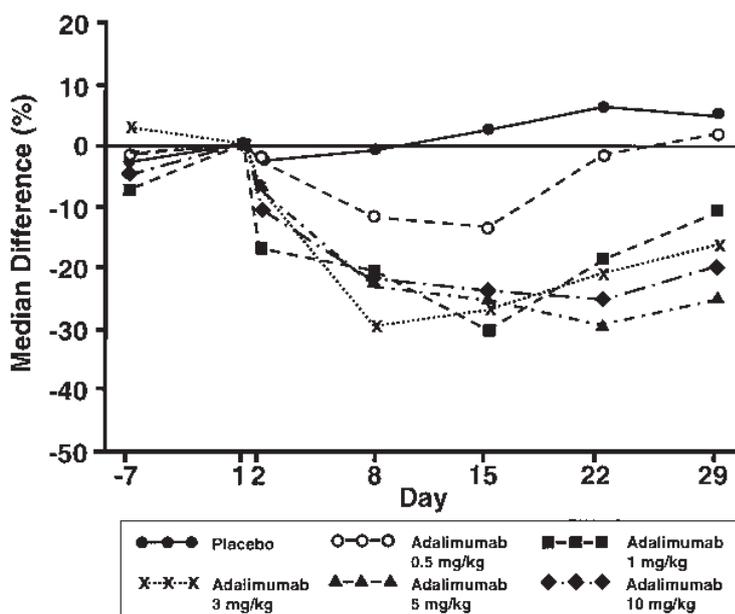


Figure 3. Disease Activity Score: Course of median percentage difference from predose values over time (all randomized patients). See Table 5 for placebo data by cohort.

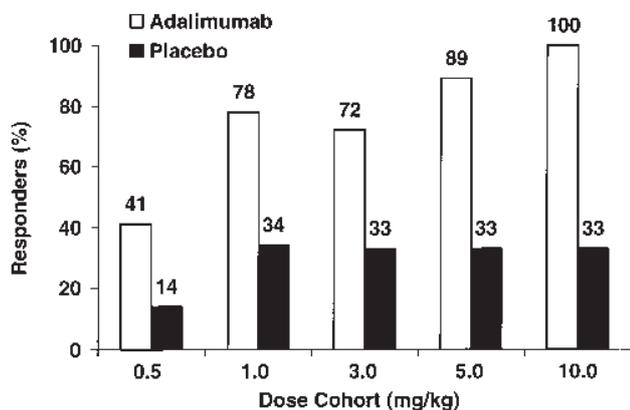


Figure 4. Percentage of patients with moderate or good EULAR response at any time. Cohort sizes were: adalimumab = 17, 18, 18, 18, and 18 patients and placebo = 7, 6, 6, 6, and 6 patients in cohorts by ascending dose of adalimumab.

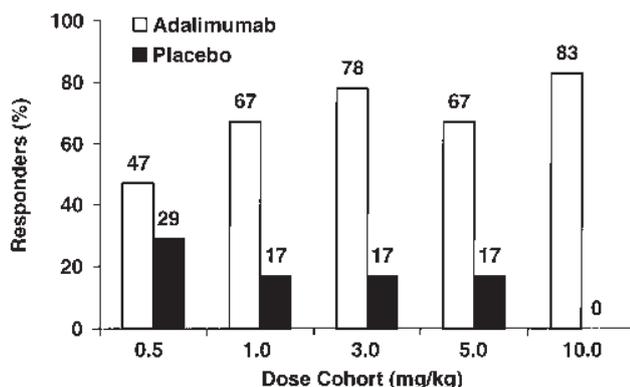


Figure 5. Percentage of patients with ACR20 response at any time. Cohort sizes were: adalimumab = 17, 18, 18, 18, and 18 patients and placebo = 7, 6, 6, 6, and 6 patients in cohorts by ascending dose of adalimumab.

29 were 18%, 17%, 28%, 28%, and 17% in the adalimumab 0.5, 1, 3, 5, and 10 mg/kg groups, respectively. No patient (0%) receiving placebo achieved an ACR50 response.

The proportion of all patients with EULAR response to a single dose of adalimumab over time is shown in Figure 6. The adalimumab dose groups had consistently longer periods of response (defined as time from injection until nonresponsiveness) compared with placebo. Duration of response was longer in the adalimumab groups receiving 1, 3, 5, or 10 mg/kg compared with the 0.5 mg/kg group and the placebo group. Of the patients receiving adalimumab 0.5 mg/kg, 6% had a EULAR response lasting until Day 29, whereas 33%, 39%, 61%, and 61% of the patients receiving adalimumab 1, 3, 5, and 10 mg/kg had responses lasting until Day 29 or longer. In some patients, the response persisted up to 3 months. No apparent differences were noted in the duration of response among the patients in the adalimumab groups receiving doses > 0.5 mg/kg. Of the

patients receiving placebo, 6% achieved a EULAR response lasting until Day 29.

Other efficacy variables. Further confirmation of the beneficial effects of adalimumab treatment on inflammatory synovitis during the trial was shown by the improvement from baseline in the individual components of the EULAR and the ACR response criteria (Table 6). Following therapy with adalimumab, there were improvements in all these measures, with the least pronounced improvements in the adalimumab 0.5 mg/kg group. Improvements in the higher adalimumab dose groups (1 to 10 mg/kg) were of similar magnitude. The improvements were sustained, with values for each variable remaining below baseline at Day 29, except the Ritchie Articular Index value in the adalimumab 0.5 mg/kg group.

Patient and physician global assessments of disease activity and patient assessment of pain and general health measured using a 100 mm VAS largely paralleled the findings described above. Placebo effects were minimal, and the effects of the 0.5 mg/kg dose of adalimumab were less marked than those resulting from treatment with the higher doses. As with the other measures of efficacy, the effects with the higher adalimumab doses (1 mg/kg and higher) persisted at least up to the Day 29 observation. The acute phase reactants CRP and ESR showed an impressive drop within 1 week after injection of adalimumab for all dose groups (Figure 7).

DISCUSSION

This is the first report of a clinical study of the fully human anti-TNF Mab adalimumab in patients with active RA. Analysis of PK data indicated that systemic drug exposure (AUC) increased proportionally with an increase in dose. The drug mainly resides in the vascular compartment ($V_{ss} = 4.7$ to 5.5 l) and is cleared very slowly from serum (0.012 to 0.017 l/h). The estimated mean terminal half-life ranged from 10.0 to 13.6 days for all the 5 cohorts, with an overall half-life of 12 days for all doses.

The results of this double blind, placebo controlled trial revealed that single IV doses of adalimumab from 0.5 to 10 mg/kg were safe and well tolerated. No dose related increases in adverse events were observed, and the 2 reported serious adverse events did not appear to be treatment related. The relatively high rates of abnormal clinical laboratory findings were to be expected given the patient population, and there were no differences between placebo and adalimumab groups.

Compared with placebo, treatment with adalimumab produced a statistically significant reduction in disease activity assessed by standard clinical endpoints. Adalimumab produced rapid and sustained reductions in disease activity, with the maximum clinical response seen within one to 2 weeks. The treatment effect became evident as early as 24 hours after adalimumab administration. About

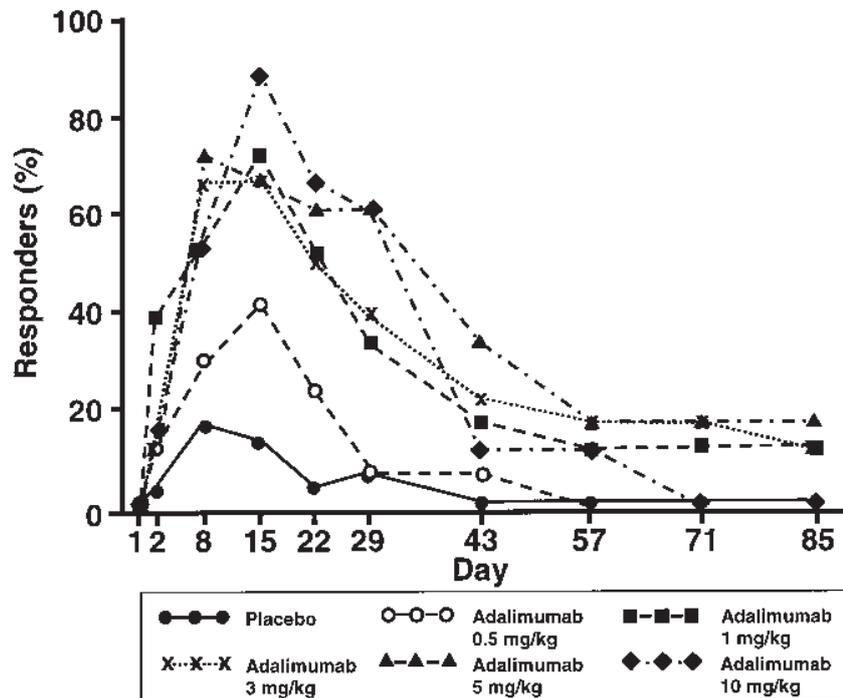


Figure 6. Responses according to EULAR response criteria over time (all randomized patients).

Table 6. Maximum median improvement (%) from baseline in key efficacy measures at any time through Day 29 following a single IV injection of adalimumab or placebo.

	Adalimumab Dose Cohort, mg/kg					All Placebo
	0.5	1	3	5	10	
No. patients						
Adalimumab	17	18	18	18	18	—
Placebo	7	6	6	6	6	31
Efficacy measure						
TJC (RAI)						
Adalimumab	29.4	49.4	54.8	51.1	51.4	—
Placebo	21.4	-23.3*	28.2	20.9	-25.0*	-11.1*
SJC						
Adalimumab	31.3	29.3	28.4	48.4	39.1	—
Placebo	17.6	10.2	-8.8*	14.3	-20.0*	-9.5*
ESR						
Adalimumab	27.5	36.2	47.4	43.8	39.1	—
Placebo	-15.4	-24.4*	-27.8*	12.7	-25.9*	-18.2*
CRP						
Adalimumab	49.5	75.7	71.3	82.2	63.2	—
Placebo	27.4	-49.0*	-35.6*	44.0	-75.8*	-19.7*
HAQ						
Adalimumab	15.7	27.9	34.7	14.3	16.8	—
Placebo	25.2	12.3	-6.8*	3.5	-10.8*	8.0

* A negative result indicates worsening. TJC: tender joint count; RAI: Ritchie Articular Index; SJC: swollen joint count; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

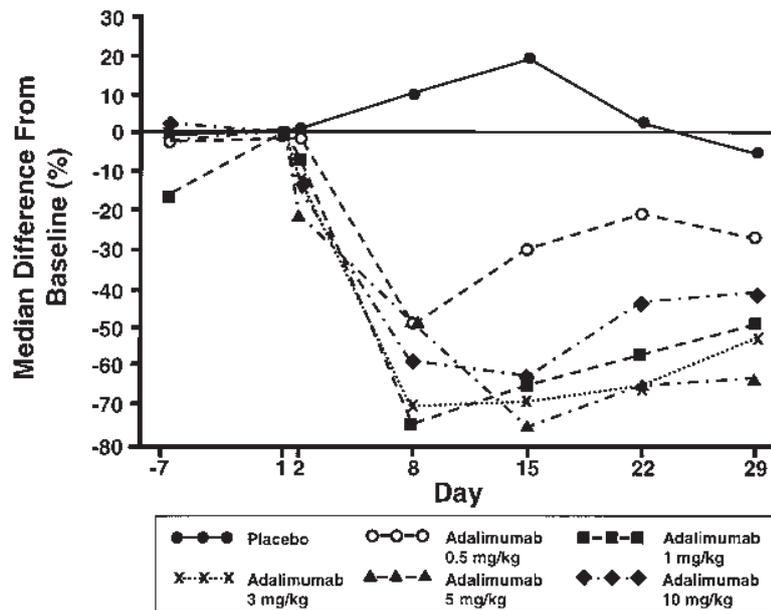


Figure 7. C-reactive protein: course of median percentage difference from baseline (Day 1) over time.

60% to 80% of patients in the higher adalimumab dose groups achieved a significant therapeutic response (EULAR and ACR20) with a single dose, which was sustained in some patients for up to 3 months. Considering the long-standing, therapeutically refractory experience of the disease in the patients studied and the relatively stringent primary efficacy measures used (EULAR, ACR20, and ACR50), it is noteworthy that such positive and sustained responses could be achieved with single doses of adalimumab. In this single dose study, efficacy initially increased at doses from 0.5 to 1.0 mg/kg, and the dose response relationship appeared flat at doses between 1 and 10 mg/kg. Therefore, doses ≤ 1 mg/kg might be adequate for future multiple dose studies. Additionally, only a small fraction of the variance of adalimumab clearance could be explained by patient body weight. Thus a fixed total body dose for all patients seems appropriate.

Single IV injections of 0.5 to 10 mg/kg of the fully human anti-TNF Mab adalimumab exhibited systemic drug exposure linearly related to dose and were well tolerated in patients with active RA. The results provide the first clinical evidence that the fully human antibody adalimumab can be used to treat RA safely and effectively. Patients from this study continue to be treated in longterm studies that will provide data on chronic safety and efficacy.

ACKNOWLEDGMENT

We thank M. Wibberg (Datamap GmbH, Freiburg, Germany) and Dr. D. Compagnone (Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany) for data management and statistical support and Dr. P. Nörtersheuser (Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany) for pharmacokinetic analyses.

REFERENCES

- Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:225-34.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312:818-22.
- Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
- Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* 1997;40:984-5.
- Weinblatt ME, Maier AL, Fraser PA, Coblyn JS. Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. *J Rheumatol* 1998; 25:238-42.
- Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;138:695-706.
- O'Dell J. Conventional DMARD options for patients with a suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol* 2001;28 Suppl 62:21-6.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
- O'Dell JR. Triple therapy with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:465-77.
- O'Dell J. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 Suppl 18:S53-8.
- Johns K, Littlejohn G. Clinical experience with combination disease-modifying antirheumatic drug therapy with cyclosporine. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 Suppl 18:S91-4.
- Stein CM, Pincus T. Combination treatment of rheumatoid arthritis

- with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 Suppl 18:S47-52.
13. Maini RN, Brennan FM, Williams R, et al. TNF- α in rheumatoid arthritis and prospects of anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11 Suppl 8:S173-5.
 14. Feldmann M, Brennan F, Elliot MJ, Williams RO, Maini RN. TNF alpha is an effective therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1995;766:272-8.
 15. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
 16. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
 17. Rankin EC, Choy EH, Kassimos D, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:334-42.
 18. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
 19. Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
 20. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:593-614.
 21. Jespers L, Roberts A, Mahler S, Winter G, Hoogenboom H. Guiding the selection of human antibodies from phage display repertoires to a single epitope of an antigen. *Biotechnology* 1994;12:899-903.
 22. Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D, Roberts A, Kamen R. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7 [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998;41 Suppl:S57.
 23. Kaymakcalan Z, Haralambous S, Tracey D, Kamen R, Salfeld J, Kollias G. Prevention of polyarthritis in human TNF transgenic mice by D2E7: A fully human anti-human TNF monoclonal antibody [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998;41 Suppl:S97.
 24. van de Putte LBA, van Riel PLCM, den Broeder A, et al. A single dose placebo controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998;41 Suppl:S57.
 25. van Gestel A, Prevoo M, van't Hoff MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
 26. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37:393-406.
 27. van der Heijde DM, van Riel PL, van de Putte LB. Sensitivity of a Dutch Health Assessment Questionnaire in a trial comparing hydroxychloroquine vs sulphasalazine. *Scand J Rheumatol* 1990;19:407-12.
 28. Brühlmann P, Stucki G, Michel BA. Evaluation of a German version of the physical dimensions of the Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1245-9.
 29. 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.

R. Rau
O. Sander
P. Musikic

Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten

Treatment of rheumatoid arthritis with a human recombinant Interleukin 1 receptor antagonist

Interleukin-1-Beta spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der chronischen Polyarthrititis (1, 2). IL-1 α und IL-1 β aktivieren Zielzellen durch Bindung an einen IL-1-Rezeptor (IL-1R). IL-1 β induziert bei Injektion in Gelenke eine Arthritis (3), es stimuliert die Knorpel- und Knochenresorption durch Aktivierung der Osteoklasten (4–7) und hemmt die Synthese von Kollagen und Proteoglycan im Gelenk (8). Bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis wurde eine vermehrte Produktion durch periphere Blutmonozyten festgestellt (9–11) und eine Korrelation der IL-1-Spiegel in der Synovialflüssigkeit mit klinischen, radiologischen und histologischen Parametern hergestellt (12–14). IL-1-Beta mRNA konnte in den Macrophagen der „Lining“- und „Sublining“-Schichten der Synovialmembran von c.P.-Patienten nachgewiesen werden (15–17). Der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-ra) wird bei der chronischen Polyarthrititis ebenfalls im synovialen Gewebe produziert und ist vorwiegend in den perivaskulären Macrophagen lokalisiert (18–20). Er ist wenigstens teilweise für die Regulation von Interleukin 1 verantwortlich durch kompetitive Bindung an den IL-1-Rezeptor (21). Der Rezeptor-Antagonist muß aber in 10- bis 100facher Konzentration vorliegen, um die IL-1-Reaktion um 50% zu hemmen (21–24). Bei Vorliegen einer chronischen Polyarthrititis ist in den synovialen Zellen das Verhältnis zwischen IL-1-ra und IL-1 allerdings nur 1,2–3,6 und damit wesentlich geringer als für die Hemmung der IL-1-Bioaktivität erforderlich (25). Diese Beobachtung läßt

vermuten, daß die IL-1-ra Produktion durch die synovialen Macrophagen bei der c.P. im Verhältnis zur IL-1-Produktion vermindert ist und daß die Zugabe von IL-1-ra dieses Defizit beheben könnte. Da IL-1 proinflammatorisch wirkt, sollte seine Hemmung durch Gabe des IL-1-Rezeptor-Antagonisten einen entzündungshemmenden Effekt haben und darüber hinaus – mehr als die TNF-Alpha-Hemmung – ebenso einen protektiven Effekt gegen die Knorpel- und Knochendestruktion, d. h. daß die röntgenologische Progression der Polyarthrititis vermindert werden sollte.

Amgen entwickelte einen humanen rekombinanten IL-1-Rezeptor-Antagonisten, der an den Rezeptor bindet und ihn blockiert, so daß die biologische Wirkung von IL-1 aufgehoben wird. Wie gesagt, ist für die Blockierung eine im Vergleich zu den IL-1-Molekülen etwa 100fach größere Konzentration des Antagonisten erforderlich. Nachdem vorläufige Studien ergeben hatten, daß IL-1-ra sicher und wirksam subcutan appliziert werden kann (26), wurde eine große Kohorte von Patienten mit aktiver chronischer Polyarthrititis durch tägliche subcutane Injektion mit rekombinanten humanen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten behandelt, über die wir hier stellvertretend für alle Autoren berichten dürfen.

Methoden

Patienten

472 Patienten mit aktiver chronischer Polyarthrititis (ACR-Kriterien) im Alter von 18–75 Jahren mit einer Krankheitsdauer von 6 Monaten bis 8 Jahren wurden von 41 Zentren in 11 europäischen Ländern in die Studie aufgenommen. Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung mit 10 oder mehr geschwollenen Gelenken und mindestens 3 von 4 weiteren Kriterien: 10 oder mehr druckdolente oder schmerzhaftige Gelenke, Ein-

Prof. Dr. med. R. Rau (✉)
Dr. O. Sander · Dr. P. Musikic
Evangelisches Fachkrankenhaus
Rheumatologische Klinik
Rosenstraße 2
D-40882 Ratingen

schätzung der Krankheitsaktivität als schwer oder sehr schwer durch den Patienten/durch den Arzt, CRP > 1,5 mg/dl. Die Dosen nichtsteroidaler Antirheumatika oder oraler Corticosteroide (< 10 mg Prednisolon äquivalent täglich) sollten während der ganzen Studie konstant gehalten werden. Basistherapeutika sollten wenigstens 6 Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt worden sein.

Ausgeschlossen wurden schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten die weniger als 6 Wochen vor Therapiebeginn eine intraartikuläre Corticosteroid-Injektion erhalten hatten, bei denen 3 oder mehr Basistherapeutika wegen Ineffektivität oder Toxizität wieder abgesetzt worden waren, Patienten mit Leukopenie, mit anderen schweren Erkrankungen sowie Patienten mit einer ACR-Funktionsklasse IV oder einem anatomischen Stadium IV (27). Vorherige Behandlung mit Cyclophosphamid, Chlorambuzil oder monoklonalen Antikörpern waren nicht gestattet.

Studiendesign

Die Patienten wurden randomisiert einer von vier Gruppen zugeordnet und injizierten sich selbst Placebo, 30 mg, 75 mg oder 150 mg IL-1-ra (Anakinra) täglich subkutan (Anakinra wurde durch rekombinante DNS-Technologie mit Hilfe von E.-coli-Fermentation gewonnen).

Primärer Wirksamkeitsparameter war der ACR 20-Score (28), ebenso angewandt wurden die Paulus-Kriterien (29). Als sekundäre Wirksamkeitsparameter wurde die Zahl der geschwollenen und der schmerzhaften Gelenke, die Krankheitsaktivität, beurteilt durch Patient und Arzt, der Schmerz, beurteilt auf einer visuellen Analog-Skala, Morgensteifigkeit, HAQ und BSG herangezogen.

Röntgenbilder der Hände wurden bei Therapiebeginn und nach 24 Wochen angefertigt und nach Larsen (30) ohne Kenntnis der Therapiegruppe, aber in Kenntnis der zeitlichen Reihenfolge befundet.

Statistische Analyse

Alle Patienten mit einer Eingangs- und zumindest einer Folgeuntersuchung wurden in die Intention-to-Treat-Analyse aufgenommen. Die Ansprechraten der vier Gruppen wurden mit dem Chi-2-Test ermittelt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 472 Patienten rekrutiert. Die vier Therapiegruppen hatten etwa je 120 Patienten, das mittlere Lebensalter lag um 53 Jahre, 70–80% der Patienten waren weiblich, die Krankheitsdauer lag um 4 Jahre, etwa 70% waren seropositiv und etwa 75% hatten eine erosive Erkrankung. Die Krankheit war aktiv mit etwa 26 geschwollenen Gelenken, 33 schmerzhaften Gelenken (66 Gelenke wurden bewertet), einem CRP um 42 mg/l und einer BSG um 50 mm/Std. (Tabelle 1).

Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung war eine Hautrötung an der Injektionsstelle. Die Häufigkeit dieser Reaktion war dosisabhängig. Demgegenüber wurden andere Nebenwirkungen nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet mit Ausnahme von Kopfschmerzen (Tabelle 2).

Therapieabbrüche aus irgendeinem Grunde erfolgten in der Placebogruppe in 32%, in der Höchstdosisgruppe in 28%. Als Ursache für den Therapieabbruch war Wir-

Tab. 1 Demographische Daten und Aktivitätsparameter bei Therapiebeginn

	Placebo n=121	IL-1-ra 30 mg n=119	IL-1-ra 75 mg n=116	IL-1-ra 150 mg n=116
Alter (Jahre)	52,2	53,3	52,6	54,2
Geschlecht weiblich	70,2%	71,4%	79,3%	79,3%
männlich	29,8%	28,6%	20,7%	20,7%
Krankheitsdauer (Jahre)	3,7	4,3	4,2	3,9
Rheumafaktor +	69,4%	70,6%	69,0%	69,0%
Erosiv+	74,4%	76,5%	74,1%	69,0%
Geschwollene Gelenke	25,6	26,3	26,2	26,6
Schmerzhafte Gelenke	32,8	33,4	35,7	35,2
CRP mg/l	42	41	42	40
BSG	46,8	49,3	53,2	48,8

Tab. 2 Nebenwirkungen (Angabe in % der Patienten)

Nebenwirkung	Placebo n=121 [%]	IL-1-ra 30 mg n=119 [%]	IL-1-ra 75 mg n=116 [%]	IL-1-ra 150 mg n=116 [%]
Reaktion a. d. Injektionsstelle	24	50 *	71 *	80 *
Atemwegsinfektion	6	4	8	7
„Grippe“-Symptome	6	3	8	7
Pharyngitis	6	5	10	6
Bauchschmerzen	5	8	4	6
Kopfschmerzen	1	1	4	6 *
Rhinitis	3	4	6	4
Unspezifische Infektion	3	7	3	3
Diarrhoe	5	6	6	2
Erbrechen	4	5	5	3

* = < 0.05

Tab. 3 Prozentsatz der Studienabbrecher

	Placebo n=121 [%]	IL-1-ra 30 mg n=119 [%]	IL-1-ra 75 mg n=116 [%]	IL-1-ra 150 mg n=150 [%]
Nebenwirkungen	5	5	6	11
Unwirksamkeit	24	16	15	11
Andere Gründe	32	24	22	28

kungslosigkeit in der Placebogruppe mit 24% deutlich häufiger als in der 150 mg-Gruppe mit 11%, während Nebenwirkungen in 5 bzw. 11% als Abbruchursache angegeben wurden (Tabelle 3).

In der Höchstdosisgruppe führten bei 6 Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle, bei 2 Patienten eine Neutropenie, bei einem ein Neoplasma, bei 2 Patienten Infektionen und bei 2 Patienten interkurrente Erkrankungen zum Abbruch der Therapie.

Wirksamkeit

Die Zahl der geschwollenen Gelenke fiel in der Placebogruppe um etwa 5, in der Höchstdosisgruppe um 10 von einem Ausgangswert von ca. 26. Es bestand also ein eindeutiger Placebo-Effekt, das Ergebnis der Verumgruppe war jedoch signifikant besser (Abb. 1).

Die gleiche Feststellung trifft für die Zahl der dolenden Gelenke zu: Verbesserung um etwa 4 in der Placebogruppe und 12 in der Höchstdosisgruppe bei einem Ausgangswert von 33 bzw. 35 (Abb. 2). Die Senkungsreaktion fiel in allen drei Verumgruppen um etwa 10 mm von einem Ausgangswert um 50 mm, das entspricht etwa 20% (Abb. 3). Das C-reaktive Protein fiel in den Verumgruppen um 1–1,5 mg/dl, entsprechend et-

wa 25–35% des Ausgangswertes (4–4,2 mg/dl). Die beiden blutchemischen Aktivitätsparameter zeigten also keine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung.

Die ACR- und Paulus-Kriterien wurden in den Höchstdosisgruppen bei 43 bzw. 44% der Patienten erfüllt verglichen mit 27 bzw. 21% der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.01$) (Tabelle 4).

In der 150-mg-Gruppe verbesserten sich alle gemessenen Parameter signifikant: die Zahl der geschwollenen und druckdolenden Gelenke um etwa 33%, etwa in gleichem Umfang besserten sich auch die Einschätzungen der Krankheitsaktivität durch den Arzt und durch den Patienten, der Schmerz wurde um 30% vermindert, der HAQ besserte sich um 20%, die Senkungsreaktion ebenfalls um 20% (Tabelle 5).

Röntgenologischer Verlauf

Röntgenaufnahmen beider Hände wurden auf einem einzigen Film aufgenommen und von zwei Untersuchern gleichzeitig im Konsens befundet in Unkenntnis der Therapiegruppe, aber in Kenntnis der Reihenfolge der Bilder. Röntgenaufnahmen zu Therapiebeginn und nach 6 Monaten waren bei 338 Patienten verfügbar. Die Ausgangswer-

Abb. 1 Zahl der geschwollenen Gelenke: Abnahme um ca. 5 in der Placebo-Gruppe und um ca. 10 in der Höchstdosis-Gruppe bei einem Ausgangswert von ca. 26. Zeitangabe in Wochen

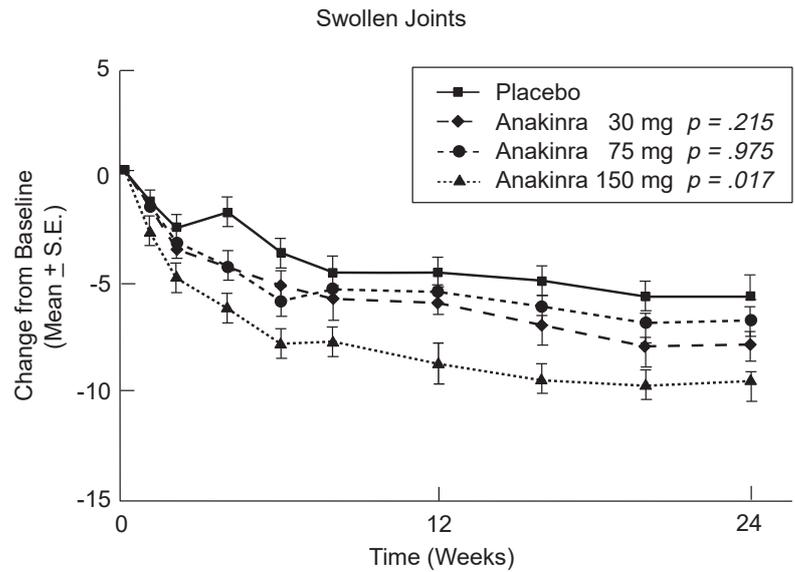
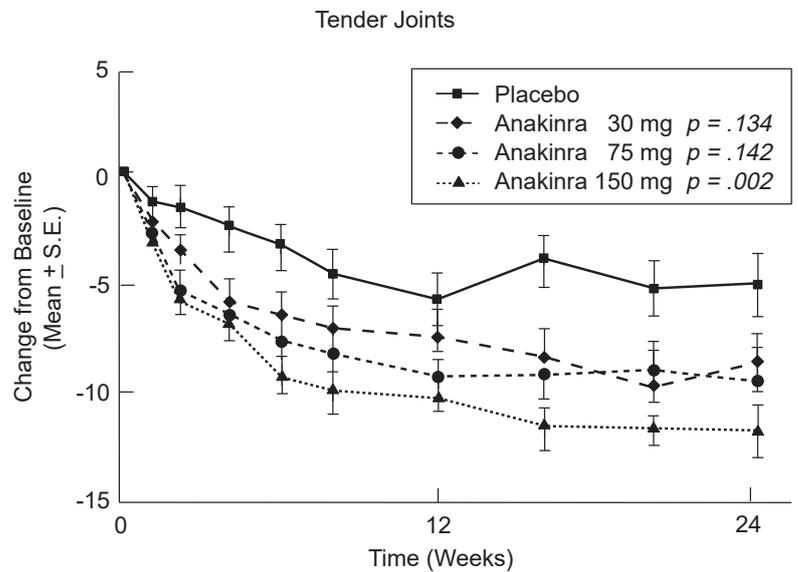


Abb. 2 Zahl der schmerzhaften Gelenke: Besserung um ca. 4 in der Placebo-Gruppe und ca. 12 in der Höchstdosis-Gruppe bei einem Ausgangswert von 33–35. Zeitangabe in Wochen

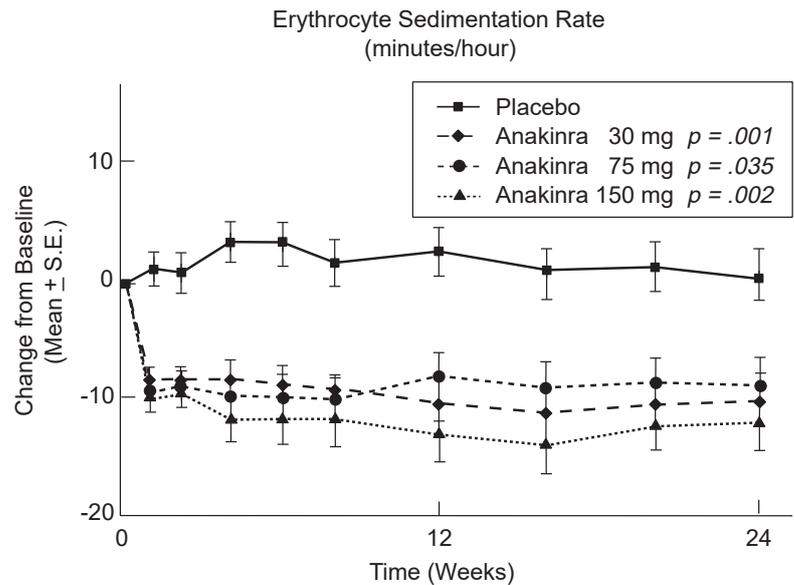


te des Larsen-Scores lagen zwischen 12 und 16 (bei 22 gezählten Gelenken). Der Larsen-Score stieg in der Placebogruppe um 6,6, in den Behandlungsgruppen um 3,6–4,0. Der Unterschied zur Placebogruppe war in den 30 mg- und 150 mg-Gruppen signifikant, nicht aber in der 75 mg-Gruppe. Die Zahl der Gelenke mit Erosionen lag bei Therapiebeginn zwischen 4 und 5,8, stieg in der Placebogruppe um 2,7 und in den Verumgruppen nur um 1–1,7. Der Unterschied zur Placebogruppe war signifikant in den 30- und 75 mg-Gruppen (Tabelle 6). Als Gelenk mit einer Erosion wurde jeweils ein Gelenk mit einem Larsen-Score von zwei und mehr gewertet.

Bemerkenswert ist eine weitere interessante Beobachtung: etwa 40% der Patienten bekamen gleichzeitig

mit Anakinra eine unveränderte Corticosteroiddosis. Diese Patienten wurden bezüglich des radiologischen Verlaufes mit den Patienten ohne Corticosteroide verglichen: zwischen diesen beiden Gruppen gab es weder einen Unterschied in den Ausgangswerten des Larsen-Scores und der Zahl der erosiven Gelenke, noch in der Progression dieser beiden Parameter. Corticosteroide hatten in dieser Studie demnach keinen Einfluß auf die röntgenologische Progression. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die steroidbehandelten Patienten ja bereits einige Zeit vor Studienbeginn mit Steroiden behandelt wurden.

Abb. 3 Senkungsreaktion (1. Stunde, Westergren): keine Änderung in der Placebo-Gruppe, Abfall um ca. 10 mm in den Verum-Gruppen bei einem Ausgangswert von ca. 50 mm/Std. Zeitangabe in Wochen



Tab. 4 Prozentsatz der Patienten, die die ACR-20%- bzw. Paulus-20%-Besserungskriterien erfüllten

	ACR20	Paulus20
Placebo	26,9	21,0
IL-1-ra 30 mg	39,5*	39,5+
IL-1-ra 75 mg	33,9	37,4+
IL-1-ra 150 mg	42,6+	43,9+

* $p < 0,05$, + $p < 0,01$

Fortsetzungsstudie

Die Studie wurde für eine zweite 24-Wochen-Periode fortgesetzt. Dabei behielten die Verumgruppen ihre bisherige Dosis bei, die Placebogruppe wurde randomisiert Anakinra zugeordnet. Während sich die klinischen und blutchemischen Daten in den ursprünglichen Verumgruppen in der zweiten Halbjahresperiode nicht änderten, kam es in der vorherigen Placebogruppe zu einer signifikanten Besserung der klinischen und blutchemischen Parameter. Da die Daten dieser Verlängerungsstudie aber noch nicht zur Publikation eingereicht wurden, können sie in diesem Workshop-Bericht nicht eingehender dargestellt werden.

Ergebnisse in Ratingen

In der Rheumaklinik Ratingen wurden 20 Patienten in die Studie aufgenommen. 19 von ihnen beendeten 6 Monate Behandlung und wurden dann doppelblind wei-

Tab. 5 Effektivität der Behandlung in der IL-1-ra-150 mg-Gruppe

	Beginn	Änderung	p-Wert (vs. Placebo)
Geschwollene Gelenke (0-68)	26,6	-9,5	0,017
Schmerzhafte Gelenke (0-68)	35,2	-11,9	0,002
Beurteilung durch den Arzt (0-4)	3,1	-1,0	0,001
Beurteilung durch den Patienten (0-4)	3,1	-0,9	0,011
Schmerz (0-1)	0,63	-0,17	0,0004
HAQ (0-3)	1,6	-0,3	0,0005
BSG (mm/h)	48,8	-10,3	0,002

ter behandelt. Nach 12 Monaten hatten 2 Patienten die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit beendet, nach 18 Monaten waren es 6 Patienten, so daß nach 12 Monaten noch 18 und nach 18 Monaten noch 14 Patienten weiter behandelt wurden. Nach dem 18. Monat wurde die Behandlung offen weitergeführt: nach 2 Monaten befanden sich noch 8 und nach 30 Monaten noch 7 Patienten unter Behandlung. Jeweils 2 Patienten waren ab Monat 6 in Remission (Abb. 4).

Abb. 5 stellt einige Wirksamkeitsparameter derjenigen Patienten dar, die noch weiter behandelt wurden: Nach 18 Monaten waren Senkungsreaktion und Zahl der geschwollenen Gelenke um 50% gebessert, die subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala um 40%. Es muß hier erwähnt werden, daß viele dieser Patienten bei Behandlungsbeginn als sogenannte Therapieversager zu

Tab. 6 Veränderungen des Larsen-Scores und der Zahl der Gelenke mit Erosionen bei 338 Patienten

	Beginn	Woche 24	Änderung
<i>Larsen Score</i>			
Placebo	15,4	22,0	+6,6
30 mg	16,7	20,2	+3,6*
75 mg	14,9	18,7	+3,9
150 mg	12,1	16,1	+4,0*
Placebo v. 30 mg p=0,046 Placebo v. 150 mg p=0,040			
<i>Gelenke mit Erosionen</i>			
Placebo	5,0	7,6	+2,7
30 mg	5,7	7,2	+1,5*
75 mg	5,8	6,8	+1,0*
150 mg	4,0	5,8	+1,7

Placebo v. 30 mg p=0,049
Placebo v. 75 mg p=0,011
Placebo v. 150 mg p=0,063

bezeichnen waren. Die Akzeptanz der Behandlung durch den Patienten war trotz der Notwendigkeit der täglichen subkutanen Injektion gut. Der Prozentsatz der Patienten, die die Therapie fortsetzen, ist zumindest genauso hoch wie mit anderen Basistherapeutika. Nebenwirkungen beschränken sich auch bei unseren Patienten im wesentlichen auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle, die im allgemeinen aber innerhalb von 2 Wochen wieder abgeklungen waren.

Diskussion

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach Selbsteinschätzung und ärztlichem Urteil an einer schweren oder sehr schweren chronischen Polyarthrit litten, deren Aktivität auch durch eine mittlere Sen-

kungsreaktion von ca. 50 mm in der 1. Stunde, ein CRP von 41 mg/l und die Zahl von 26 geschwollenen Gelenken (von 66) zu belegen war. Bei einer Krankheitsdauer von 3,7–4,3 Jahren waren 70% der Patienten seropositiv und ca. 75% erosiv. Unter der Behandlung mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra kam es zu einer eindeutigen, teils signifikanten, aber nicht sehr ausgeprägten Besserung aller klinischen und blutchemischen Parameter im Vergleich zu Placebo, 43% der Patienten erfüllten die ACR 20 Kriterien im Vergleich zu 27% in der Placebogruppe. Insgesamt muß die klinische und blutchemische Besserung als mäßig bezeichnet werden, überdies fehlte eine klare Dosis/Wirkungsbeziehung, so daß anzunehmen ist, daß die minimal wirksame Dosis noch nicht gefunden wurde. Besonders bemerkenswert an den Ergebnissen dieser Studie ist die signifikante Reduktion der röntgenologischen Progression, die bisher bei Prüfungen anderer biologischer Substanzen nicht dokumentiert werden konnte. Gemessen mit dem Larsen-Index zeigten die mit IL-1-ra behandelten Patienten eine um 41% geringere Progression der radiologischen Gelenkdestruktion als Patienten der Placebogruppe (p=0,03), bestätigt bei der Bewertung der Zahl der Gelenke mit Erosionen (p=0,004). Eine Hemmung der Knorpel- und Knochendestruktion konnte schon aufgrund der Befunde bei experimentellen Arthritiden erwartet werden: in Knorpelzellkulturen konnte durch IL-1-ra die Matrixerosion und die Proteoglykansynthese gehemmt (23), bei der kollageninduzierten Arthritis der Maus die Knorpeldestruktion reduziert (31) und bei anderen experimentellen Arthritiden der Proteoglykanabbau im Knorpel gehemmt (8, 32) werden. Der relativ geringe Effekt auf die klinischen Entzündungsparameter war auch im Tierversuch schon angedeutet (33, 34). Die Transplantation des humanen IL-1-ra-Gens in das Knie des Kaninchens mit antigeninduzierter Arthritis ergab einen ausgeprägten chondroprotektiven Effekt bei nur limitierter entzündungshemmender Wirkung (35).

Abb. 4 Zahl der in Ratingen behandelten Patienten und Abbruchgründe bei einer Beobachtungsdauer von 30 Monaten

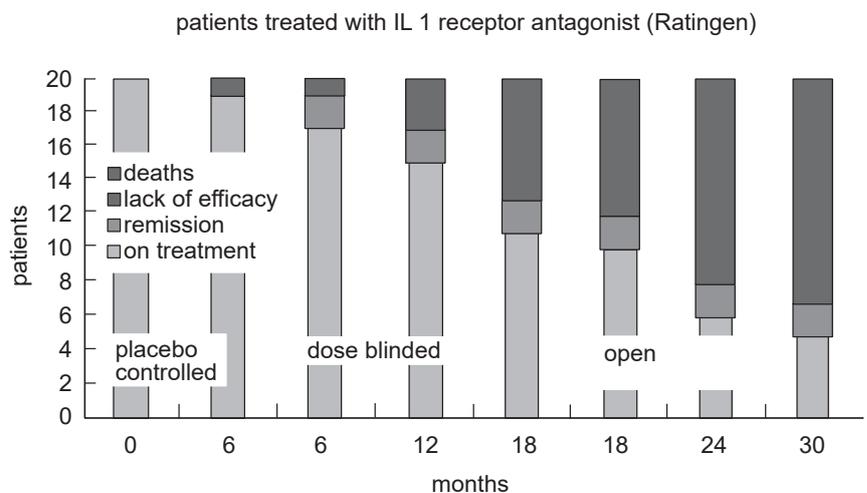
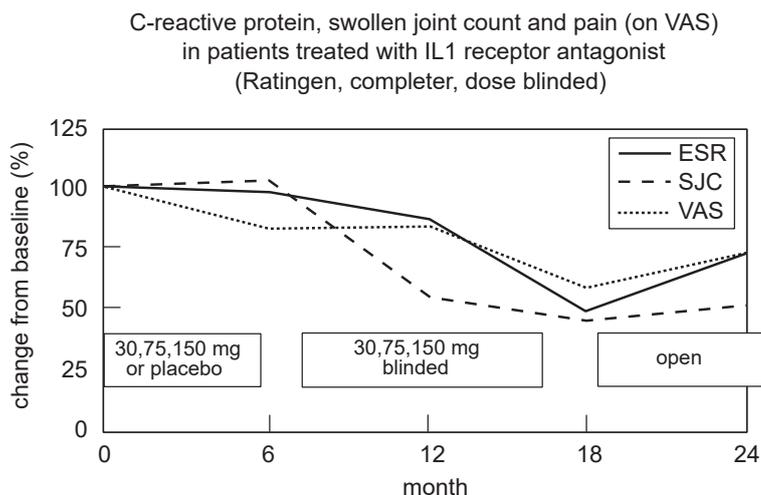


Abb. 5 C-reaktives Protein, Zahl der geschwollenen Gelenke und Schmerzangabe durch den Patienten (Mittelwerte) über eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten. Besserung auf 75–50% des Ausgangswertes



Die nur mäßige klinische Wirksamkeit könnte auch einen Grund in der einmal täglichen Applikation haben: im Tierversuch wurden maximale Effekte erst bei kontinuierlicher Infusion des IL-1-ra erzielt (8, 31). Bei der kollageninduzierten Arthritis ergab die Applikation einer Formulierung mit verzögerter Freigabe eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit (36).

Schließlich muß man sich auch fragen, ob es bei der komplexen Pathogenese der chronischen Polyarthritis überhaupt gelingen kann, die rheumatische Entzündung durch Blockierung eines einzelnen Mediators völlig zu kontrollieren. Vermutlich wird die Zukunft des IL-1-ra-Antagonisten nicht in der Mono-, sondern in der Kombinationstherapie liegen.

Literatur

- Arend WP, Dayer JM (1995) Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:151–160
- Dinarello CA, Wolff SM (1993) The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 328:106–113
- Chandrasekhar S, Harvey AK, Hrubey PS, Bendele AM (1990) Arthritis induced by interleukin-1 is dependent on the site and frequency of intraarticular injection. *Clin Immunol Immunopathol* 55:382–394
- van de Loo AAJ, van den Berg WB (1990) Effects of murine recombinant interleukin-1 on synovial joints in mice: measurement of patellar cartilage metabolism and joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 49:238–245
- O'Byrne EM, Biancuzzi V, Wilson DE, Wong M, Jeng AY (1990) Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum* 33:1023–1028
- van Beuningen HM, Arntz OJ, van den Berg WB (1991) In vivo effects of interleukin-1 on articular cartilage prolongation of proteoglycan metabolic disturbances in old mice. *Arthritis Rheum* 34:606–615
- Hutchinson N, Lark MW, McNaull KL, Harper C, Hoerner LA, McDonnell J, Donatelli S, Moore V, Bayne EK (1992) In vivo expression of stromelysin in synovium and cartilage of rabbits injected intra-articularly with interleukin-1 β . *Arthritis Rheum* 35:1227–1233
- van de Loo FAJ, Joosten LAB, van Lent PLEM, Arntz OJ, van den Berg WB (1995) Role of interleukin-1, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in cartilage, proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking of murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 38:164–172
- Goto M, Fujisawa M, Yamada A, Okabe T, Takaku F, Sasano M, Nishiokka K (1990) Spontaneous release of angiotensin converting enzyme and interleukin-1 from peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis under a serum free condition. *Ann Rheum Dis* 49:172–176
- Zangerle Pf, DeGroot D, Lopez M, Meuleman RJ, Vrindts Y, Fauchet F, Dehart I, Jadoul M, Radoux D, Franchimont P (1992) Direct stimulation of cytokines (IL1 β , TNF- α , IL6, IFN γ and GM-CSF) in whole blood. II. Application to rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Cytokine* 4:568–575
- Ruschen S, Tellbery W, Warnatz H (1992) Kinetics of cytokine secretion by mononuclear cells of the blood from rheumatoid arthritis patients are different from those of healthy controls. *Clin Exp Immunol* 89:32–37
- Kahle P, Saal JG, Schaudt K, Zacher J, Fritz P, Pawele G (1992) Determination of cytokines in synovial fluids: correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 51:731–734
- Thomas R, Carroll GJ (1993) Reduction of leukocyte and interleukin-1 beta concentrations in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 36:1244–1252
- Rooney M, Symons JA, Duff GW (1990) Interleukin 1 beta in synovial fluid is related to local disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 10:217–219
- Firestein GS, Alvaro-Garcia JM, Maki R (1990) Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 144:3347–3353
- Chu CQ, Field M, Allard S, Abney E, Feldmann M, Maini RH (1992) Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cyto-

- kines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol* 31:653–661
17. Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW (1992) In situ hybridisation of interleukin-1 in CD14 positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 62:295–300
 18. Firestein GS, Berge AE, Tracey DE, Chosay JG, Chapman DL, Pain MM, Yu C, Zvaifler NJ (1992) IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J Immunol* 149:1054–1062
 19. Koch AE, Kunkel SL, Chensue SW, Haines GK, Strieter RM (1992) Expression of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Clin Immunol Immunopathol* 64:23–29
 20. Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Katsikis P, Feldmann M, Maini RN (1992) Localisation of interleukin-1 α , type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 31:801–809
 21. Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP (1990) Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 85:1694–1697
 22. Arend WP, Coll BP (1991) Interaction of recombinant monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist binds to the 80-kDA IL-1 receptor but does not initiate IL1 signal transduction. *J Biol Chem* 266:10331–10336
 23. Smith RJ, Chin JE, Sam LM, Justen JM (1991) Biologic effects of an interleukin-1 receptor antagonist protein on interleukin-1 stimulated cartilage erosion and chondrocyte responsiveness. *Arthritis Rheum* 34:78–83
 24. Seckinger P, Klein-Nulend J, Alander C, Thompson RC, Dayer JM; Raisz LG (1990) Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonists block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production. *J Immunol* 145: 4181–4184
 25. Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Paine MM, Whisenand TD, Zvaifler NJ, Arend WP (1994) Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:644–652
 26. Campion GV, Lesback ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M and the IL-1ra Arthritis Study Group (1996) Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:1092–1101
 27. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC (1949) Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140:659–662
 28. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardieri C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F (1993) The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36: 729–740
 29. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ and the Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Disease Group (1990) Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 33:477–484
 30. Larsen A, Dale K, Eek M (1977) Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 18:481–491
 31. Joosten LAB, Helsen MMA, van de Loo FAJ, van den Berg WB (1996) Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF α , anti-IL1-b and IL-1ra. *Arthritis Rheum* 39:797–809
 32. Henderson B, Thompson RC, Hardingham T, Lewthwaite J (1991) Inhibition of interleukin-1 induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Cytokine* 3:246–249
 33. Wooley PH, Whalen JD, Chapman DC, Berger AE, Richard KA, Aspar DG, Staitte ND (1993) The effect of interleukin-1 receptor antagonist protein on type II collagen-induced arthritis and antigen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 36:1305–1314
 34. Lewthwaite J, Blake SM, Hardingham TE, Warden PJ, Henderson B (1994) The effect of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist on the induction phase of antigen induced arthritis in the rabbit. *J Rheumatol* 21:467–472
 35. Otani K, Nita I, Macauley W, Georgescu HI, Robbins PD, Evans CH (1996) Suppression of antigen-induced arthritis in rabbits by ex-vivo gene therapy. *J Immunol* 156:3558–3562
 36. Collins D, McAbe T, Woodward M, Frazier J, Chipala E, Bendele A (1997) A slow release formulation of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) exhibits improved in vivo activity. *Arthritis Rheum* 40:S180

Redaktion

A. Zink, Berlin
 M. Schneider, Düsseldorf

O. Sander

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie,
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern

Mortalität/Safety-Benefit-Relation

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis (RA) beeinflussen die Gesundheit nicht nur kurzfristig durch Schmerz, Müdigkeit oder Bewegungseinschränkungen. Neben einer irreversiblen Zerstörung der Gelenke und verschiedener Organsysteme durch den direkten immunologischen Prozess kommt es auch zu assoziierten (z. B. Infektanfälligkeit) und nachgeschalteten Veränderungen des Organismus (z. B. Arteriosklerose), die die Gesundheit beeinträchtigen, zu einer vorzeitigen Alterung führen und mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einhergehen [4, 6, 7, 15, 16, 17, 22, 25]. Neben der Grunderkrankung erhöhen die zur Symptomlinderung und Krankheitsmodifikation genutzten Medikamente ihrerseits das Risiko [8, 18].

► Die zur Symptomlinderung und Krankheitsmodifikation genutzten Medikamente erhöhen ihrerseits das Risiko

Vor und während einer Behandlung müssen Risiken des Patienten erkennbar und vermittelbar sein [1]. Die dabei elementarste Sorge ist die des Überlebens. Vorliegende klinische Prüfungen können zur Beurteilung des Einflusses einer Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-) Inhibitoren auf die Mortalität wenig beitragen [23]. Der Tod ist das schwerwiegendste Ergebnis einer Interventionsstudie. Durch eine Patientenselektion zum

Studieneinschluss und die kurze Beobachtungszeit ist die Wahrscheinlichkeit des Endpunktes gering und somit kaum auswertbar.

Die Daten der Biologika-Register versprechen größere Fallzahlen, Praxisnähe und eine offene Beobachtungsdauer bis zum Eintritt des Zielereignisses Tod. Die publizierten und somit verfügbaren Daten aus den Biologika-Registern wurden hierauf geprüft.

Methodik

Mögliche Abstracts wurden mittels der Termini („arthritis, rheumatoid“ [MeSH Terms] OR („arthritis“ [All Fields] AND „rheumatoid“ [All Fields]) OR „rheumatoid arthritis“ [All Fields] OR („rheumatoid“ [All Fields] AND „arthritis“ [All Fields]) AND („mortality“ [All Fields] OR „mortality“ [MeSH Terms]) OR („Regist Ky Hist Soc“ [Journal] OR „register“ [All Fields]) AND („biology“ [MeSH Terms] OR „biology“ [All Fields] OR „biological“ [All Fields]) OR („biological products“ [MeSH Terms] OR „biological“ [All Fields] AND „products“ [All Fields]) OR „biological products“ [All Fields] OR „biologics“ [All Fields]) in MEDLINE und EMBASE im Zeitraum 1992 bis 2010 identifiziert.

Registerdaten, Studien und Übersichtsartikel in deutscher und englischer Sprache wurden selektiert und als Volltext ausgewertet unter Berücksichtigung der

Schwerpunkte: Mortalität bei RA, krankheitsbezogene Prädiktoren für Mortalität, Beeinflussung der Mortalität durch DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“), Beeinflussung der Mortalität durch Therapiestrategien, Registerin- und -ausschlüsse, Vergleichskohorten der Register und Algorithmen der Auswertung. Daten aus Registern zur juvenilen Arthritis wurden nicht ausgewertet.

Bei den Publikationen wurde insbesondere auf die Kriterien für die Erfassung, Datengewinnung und Auswertung geachtet.

Die Zielgröße (Endpunkt), das Ereignis Tod, kann als Fallzahl (n), Anteil an der Gesamtheit (%), als Mortalitätsrate bezogen auf 1000 Patientenjahre (PJ), als Rate bezogen auf die erwartete alters- und geschlechtsbezogene Normalpopulation (standardisierte Mortalitätsrate/SMR: ein Wert von 1 bedeutet eine Mortalitätsrate wie in der Normalbevölkerung, 2 bedeutet z. B. doppelt so hoch wie erwartet) und als Ereignisrate („Hazard Rate“), das Limit der Ereignisse in einer Zeiteinheit bezogen auf die Population mit einem Risiko für das Ereignis, dargestellt werden. Die Hazard-Rate setzt unterschiedliche Modelle von Verteilungskurven für Ereignisse voraus, sie kann mit einem Konfidenzintervall angegeben werden.

Um den Einfluss einer Intervention (hier die TNF-Inhibitor) auf den Endpunkt darzustellen, müssen Exponierte

mit Nicht-Exponierten verglichen werden. Hierfür werden typischerweise Quotienten („Ratios“) beider Raten gebildet: Die „Risiko Ratio“ (RR) ist der Quotient aus Todesfällen (bzw. MR oder SMR) Exponierter und Nicht-Exponierter. Zur Berechnung der „Odds Ratio“ (OR) wird das Produkt der Zahl verstorbener Exponierter und nichtverstorbener Kontrollen durch das Produkt verstorbener Kontrollen und nichtverstorbener Exponierter geteilt. Die „Hazard Ratio“ (HR) wird entsprechend aus den Hazard-Raten gebildet. Bei großer Population, langer Beobachtungsdauer, seltenem Ereignis und linearer Auftretenswahrscheinlichkeit sind die Raten vergleichbar. Ein Wert von 1 bedeutet keinen messbaren Unterschied zwischen den Gruppen, ein Wert unter 1 bedeutet einen Vorteil für die Exponierten, ein Wert über 1 einen Vorteil für die Nicht-Exponierten. Je weiter der Wert der Ratio von 1 entfernt ist, desto größer ist der Unterschied.

Neben der Exposition mit dem Medikament können weitere Größen den Endpunkt bei der Auswertung von Registerdaten beeinflussen [20, 27], da die Gruppen wegen fehlender Randomisierung systematisch unterschiedlich sein können. Solche Störgrößen können statistisch adjustiert werden. Alters- und Geschlechtsunterschiede werden über die SMR ausgeglichen. Um Krankheitsaktivität und Komorbiditäten entsprechend ihrer (vermuteten) Bedeutung berücksichtigen zu können, erfolgen gewichtete Auswertungen, Stratifizierungen oder Paarbildungen. Die tatsächlich gemessene Ratio wird in den beiden ersten Fällen rechnerisch verändert, im zweiten Fall werden nicht alle Patienten berücksichtigt, sondern nur diejenigen, zu denen ein passender Partner gefunden wird.

Ergebnis

Mittels Suchanfrage wurden 2074 Abstracts, davon 562 Reviews, identifiziert. 122 wurden als Volltext vertieft bearbeitet. Sechs Publikationen aus vier Registern liefern Daten zur Mortalität. Das italienische Register [14] beschreibt nur Todesfälle unter Therapie und führt keine Kontrollgruppe. Es wird daher nicht eingehend erörtert.

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2010 · 69:788–794 DOI 10.1007/s00393-010-0641-1
© Springer-Verlag 2010

O. Sander

Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern. Mortalität/Safety-Benefit-Relation

Zusammenfassung

Ziel ist eine Risiko-Nutzen-Bewertung der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Biologika anhand der durch die Register publizierten Daten zur Mortalität.

Aus drei Registern (Großbritannien, Schweden und Spanien) liegen auswertbare Daten zur Mortalität vor. In Großbritannien gibt es eine parallele Kontrollgruppe, in Schweden und Spanien wurde eine historische Kohorte zum Vergleich gewählt.

Die britische und schwedische Untersuchung können sich auf eine automatische Meldung aus Sterberegistern stützen. Die Vielzahl möglicher Störgrößen verhindert Vergleiche der Register, aber auch pauschale und sichere Vorhersagen für individuelle Patienten.

Die Sterberate unter TNF-Inhibition ist höher als in der Allgemeinbevölkerung, aber niedriger als in den Kontrollgruppen. Werden die Untersuchungen bezüglich möglicher Störgrößen wie Komorbiditäten gewichtet, nimmt der Unterschied zwischen exponierten Patienten und Kontrollen ab. Werden TNF-Inhibitoren in üblicher Indikation gegeben, ist die Mortalität im Vergleich zur konventionellen Therapie in Abhängigkeit von der Kontrollgruppe leicht bis deutlich vermindert.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Biologika · TNF-Inhibitoren · Mortalität · Register

The safety of biologics. A risk-benefit assessment of treating rheumatoid arthritis with biologics based on registry data on mortality

Abstract

The aim of this study is a risk-benefit assessment of treating rheumatoid arthritis with biologics based on registry data on mortality.

UK, Sweden and Spain have published evaluable data on mortality. A parallel control group was conducted in the UK. Sweden and Spain used an historical cohort for comparison.

Central registries supported British and Swedish research by sending details on all deaths. The variety of possible confounders prevents direct comparisons of the registers and safe predictions for individual patients.

The death rate in TNF-inhibitor-treated patients is higher than in the general population but lower than in the control groups with RA. Thus comorbidities are not balanced, the weighted mortality rate scaled down the difference between exposed patients and controls. When TNF-inhibitors are given for the usual indication, mortality is reduced compared to conventional therapy.

Keywords

Rheumatoid arthritis · Biologics · TNF-inhibitors · Mortality · Register

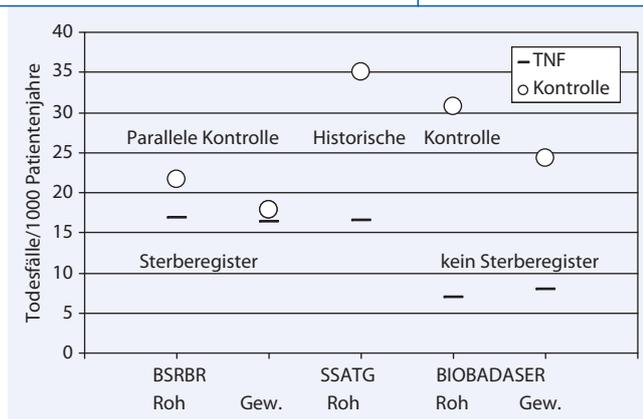


Abb. 1 ◀ Mortalitätsrate bezogen auf 1000 Patientenjahre – Vergleich der Register. Dargestellt sind jeweils die Rohdaten und die Daten der gewichteten Auswertung sowohl der exponierten Patienten als auch der Kontrollgruppen [2, 9, 12, 14]

Großbritannien

Die umfassendste Arbeit mit dem primären Endpunkt Tod wurde unlängst vom britischen Register publiziert („British Society for Rheumatology Biologics Register“/BSRBR, [12]). Es erfasst etwa 80% aller in Großbritannien mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten seit 2001 prospektiv. 12.672 Patienten, entsprechend 50.803 PJ Follow-up, lagen zur Auswertung vor. Dabei sind 856 Todesfälle aufgetreten.

Bedingung für die Verordnung einer TNF-inhibierenden Therapie (und damit Aufnahme in das Register) sind eine aktive Erkrankung („Disease Activity Score of 28 joints“/DAS 28 >5,1) und ein Versagen von mindestens zwei DMARDs, eines davon Methotrexat (MTX). Parallel wurde seit 2003 eine Kontrollkohorte, die unter gleichen Bedingungen überwacht wurde, geführt. Hierfür galt ein DAS 28 >4,2 als Einschlusskriterium, eine Therapie mit Biologika als Ausschluss. 3522 Biologika-naive Patienten unter konventionellen DMARDs wurden mit 9445 PJ erfasst, 204 davon sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

Zeitpunkt und Ursache des Todes (verschlüsselt nach ICD-10) wurden durch das nationale britische Todesfallregister dokumentiert und automatisch an das Register gemeldet. Hierdurch konnten bei 98,4% der verstorbenen Patienten alle Informationen erfasst werden, lediglich Informationen der 1,6% im Ausland verstorbenen Patienten fehlten. Vergleicht man die Rohdaten aller Patienten, liegt die auf 1000 PJ bezogene Sterberate unter TNF-Inhibitoren mit 16,8 unter der in der Kontrollgruppe von 21,6 (HR 0,74; RR 0,78; **Abb. 1**).

Die Patienten der TNF-Inhibitor-Kohorte waren allerdings auch jünger (Median 57 vs. 61 Jahre), hatten seltener zuvor einen Myokardinfarkt (3,0% vs. 4,8%), eine Angina pectoris (4,7% vs. 7,7%), Asthma (9,9% vs. 13,2%), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (4,8% vs. 8,1%) oder eine Krebserkrankung (3,3% vs. 6,7%). Andererseits hatten sie zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register eine höhere Krankheitsaktivität (DAS 28 Median 6,6 vs. 5,1), einen schlechteren Funktionsstatus („Health Assessment Questionnaire“/HAQ Median 2,1 vs. 1,6) und häufiger eine Depression (18,9% vs. 16,5%) als die Biologika-naiven Kontrollen. Nach Wichtung dieser Störgrößen zeigte sich eine Annäherung der Überlebenskurven und der Sterberaten von 16,3/1000 PJ (TNF-Inhibitoren) bzw. 17,9/1000 PJ (Kontrolle) mit einer HR von 0,86 (RR 0,91). Der Überlebensvorteil der TNF-Inhibitor-Kohorte anhand der Rohdaten wird durch die Wichtung der Störgrößen annähernd aufgebraucht und ist nur noch marginal.

Die Raten für die Haupttodesursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (gewichtete HR 0,73), Krebs (gewichtete HR 0,65) und Lungenerkrankungen (gewichtete HR 0,81) zeigten keine Abweichungen von der Gesamtheit.

— Eine bedeutsame Beeinflussung der Mortalität durch die Therapie mit TNF-Inhibitoren (im positiven wie negativen Sinne) wurde in der Gesamtpopulation nicht gesehen.

Als Vorbereitung der besonderen Gewichtung der erwarteten Störgrößen wurden verschiedene Kovarianten-Balancierungs-Methoden (nicht balanciert, strati-

fiziert, gewichtet, Paarbildung) als Modell getestet, um den Umgang mit der unterschiedlichen Selektion der Patienten in den zwei Kohorten besser planen zu können [13].

Die beste Kontrolle für potenzielle Einflüsse wurde durch Paarbildung erzielt, die in den großen Kohorten möglich war.

Als ein weiterer Zugang wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass ein Patient mit einer bestimmten Reihe von Kovariaten (z. B. Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, Alter, Komorbidität ...) eher eine TNF-inhibierende Behandlung oder eine mit konventionellen DMARDs erhält. Hierzu wurde die Neigung („propensity“) für den Erhalt eines TNF-Inhibitors in 5 Stufen (Quintilen; 1: geringste, 5: höchste Wahrscheinlichkeit, einen TNF-Inhibitor zu erhalten) angegeben. In der 1. Quintile fanden sich 8,6% der Patienten der TNF-Inhibitor-Kohorte und 77% der Kontrollen, während in der 5. Quintile 25,7% der tatsächlich TNF-Inhibitor-Exponierten und nur 1,2% der Kontrollen wiederzufinden waren. Die Mortalitätsrate war in den 5 Quintilen bei den tatsächlich TNF-Inhibitor-Exponierten in der 1. Quintile am höchsten (19,8/1000 PJ), in der 3. am niedrigsten (12,1/1000 PJ) und stieg zur 5. Quintile hin auf 17,0/1000 PJ an. Bei den Kontrollen war ein durchgehender Anstieg der Mortalitätsrate von 9,1/1000 PJ in Quintile 1 bis auf 71,5/1000 PJ in Quintile 5 zu berechnen (**Abb. 2**).

Vergleicht man nun das Mortalitätsrisiko der TNF-Inhibitor-Exponierten mit den Kontrollen zeigt sich ein Überlebensvorteil der Nicht-Exponierten in Quintile 1 (RR 2,18 für Exposition) und ein zunehmender Vorteil der Exponierten ab Quintile 2 [RR 0,71 (Q2), 0,85 (Q3), 0,41 (Q4) und 0,24 (Q5); **Abb. 3**].

Bei der Berechnung der gewichteten RR (bzw. gewichteten HR) wurden durch die Methoden der Stratifizierung und (gematchten) Paarbildung ohne Ersatz die Quintilen 1 und 2 besonders gewichtet, die RR bzw. HR veränderte sich zugunsten der Nicht-Exponierten. Wurde hingegen die gewichtete Balancierung oder Paarbildung mit Ersatz durchgeführt, lag der Schwerpunkt auf den Quintilen 4 und 5, und die RR bzw. HR veränderten sich

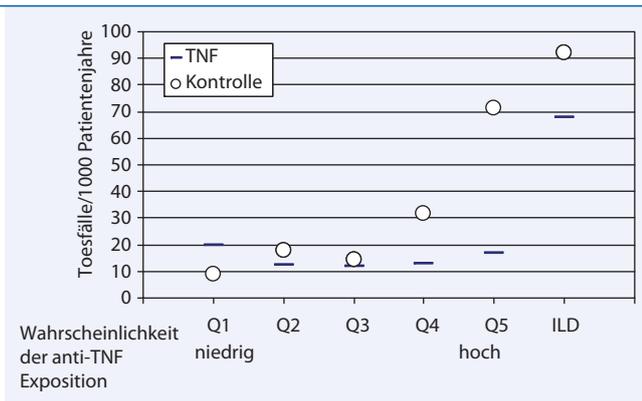


Abb. 2 ▲ Mortalitätsrate bezogen auf 1000 Patientenjahre – Vergleich der Subgruppen im BSRBR-Register. Die Quintilen Q1 bis Q5 [13] entsprechen der ansteigenden Wahrscheinlichkeit einer TNF-Inhibitor-Exposition. Zudem sind Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) dargestellt [5]

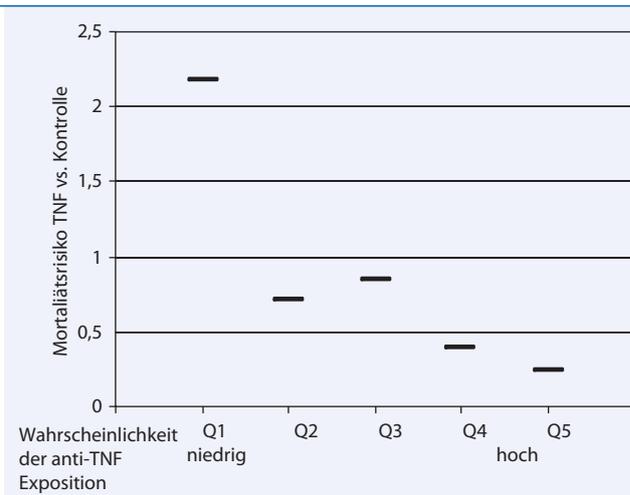


Abb. 3 ▲ Relatives Mortalitätsrisiko – stratifizierte Wichtung. Vergleich der Subgruppen relatives Mortalitätsrisiko der TNF-Inhibitor-Exponierten im Vergleich zur Kontrollkohorte. Ein RR unter 1 bedeutet einen Vorteil für die Exponierten. Dargestellt sind hier Subgruppen des BSRBR-Registers als Quintilen 1 bis 5 [13]

zugunsten der mit TNF-Inhibitor behandelten Patienten.

Für diese Untersuchung standen 8437 Anti-TNF-Exponierte 1497 Kontrollen gegenüber. Das mittlere Follow-up betrug 2,5 Jahre für die Anti-TNF-Kohorte (Interquartilenabstand: 1,7–3,3) und 1,5 Jahre für die Kontrollen (Interquartilenabstand: 0,9–2,1). 622 Ärzte identifizierten die Kandidaten für die Anti-TNF-Behandlung, die etwa 80% aller in Großbritannien mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten abbilden. Nur 112 dieser Ärzte rekrutierten auch die Biologika-naiven Kontrollen. Die Kohorte repräsentiert gerade einmal 1% aller Biologika-naiven Patienten in Großbritannien. Die Kontrollen waren zudem lückenhafter dokumentiert, und gerade Patienten mit unvollständiger Dokumentation fielen durch eine erhöhte Mortalitätsrate von 28,0/1000 PJ auf, was als ein weiterer Selektionsbias diskutiert wurde.

Eine Subgruppenanalyse dieser Kohorte [5] hatte 367 Patienten mit vorbestehender interstitieller Lungenerkrankung ausgewertet, 299 davon wurden mit einem TNF-Inhibitor behandelt. 84 Patienten sind verstorben, 70 nach Exposition. Damit lag die Mortalitätsrate mit 68/1000 PJ in der exponierten und mit 92/1000 PJ in der nichtexponierten Gruppe deutlich und erwartet über der Grundgesamtheit (■ **Abb. 2**). Der tendenzielle Vorteil der RR der mit dem TNF-Inhibitor ex-

ponierten Patienten wurde wegen der in dieser Subgruppe hohen Störanfälligkeit nicht gewichtet.

Südschweden

Das regionale südschwedische Register („South Swedish Arthritis Treatment Group“/SSATG; [9]) erfasst seit 1999 über 90% der Patienten mit RA, die mit TNF-Inhibitoren behandelt werden. Für die Auswertung zur Mortalität wurde eine Kontrollkohorte genutzt, die alle in der Stadt Malmö im Jahr 1997 erfassten Patienten mit RA (entsprechend den „American College of Rheumatology“/ACR-1986-Kriterien) eingeschlossen hat. Es wurden nur Patienten unter 80 Jahren ausgewertet, somit insgesamt 1430 Patienten; 921 Patienten waren exponiert, 652 in der Kontrollgruppe. 143 Patienten aus Malmö erhielten TNF-Inhibitoren und waren somit Teil beider Kohorten. Komorbiditäten wurden verschlüsselt nach ICD-9 und ICD-10 durch das nationale Register der Krankenhausentlassungen erfasst, Todeszeitpunkt und Ursache durch das nationale Sterberegister. Die Auswertung der Daten aus dem Jahr 2002 mit 188 Todesfällen bezogen auf 7077 PJ (26,5/1000 PJ) erfolgte mittels standardisierter Sterblichkeitsraten und zeitabhängiger „Cox Proportional-Hazards“. 51 Patienten verstarben unter TNF-Inhibitoren in 3177 PJ (16,5/1000 PJ), 137 der Kontrol-

len in 3900 PJ (35,1/1000 PJ); die nicht gewichtete RR lag bei 0,47.

Die schwedische Studie schließt auf ein niedrigeres Mortalitätsrisiko für TNF-Inhibitor-exponierte Patienten

Kontrolliert für Alter, Geschlecht, Behinderung und Komorbidität, betrug die für TNF-Inhibitor-exponierte Patienten adjustierte HR für Tod 0,65 (95%-Konfidenzintervall/KI: 0,46–0,93). Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich nur für Frauen (HR 0,52; 95%-KI: 0,33–0,82), nicht aber für Männer (HR 0,95; 95%-KI: 0,52–1,71; ■ **Abb. 4**). Der Funktionsstatus hatte dabei keinen messbaren Einfluss auf den Vorteil. Die adjustierte HR lag bei 0,61 (HAQ oberhalb des Mittelwertes) bzw. 0,64 (HAQ unterhalb des Mittelwertes). Auch bei der gesonderten Betrachtung von Patienten mit Herzerkrankung zeigte sich diese Tendenz (HR 0,7). Die Autoren schlossen aus den Daten ein belegt niedrigeres Mortalitätsrisiko für TNF-Inhibitor-exponierte Patienten.

Spanien

Eine Auswertung zur Mortalität des spanischen Biologika-Registers („Spanish Registry of Adverse Events of Biological Therapies in Rheumatic Diseases“, BIOBADASER) wurde parallel publiziert [2]. In

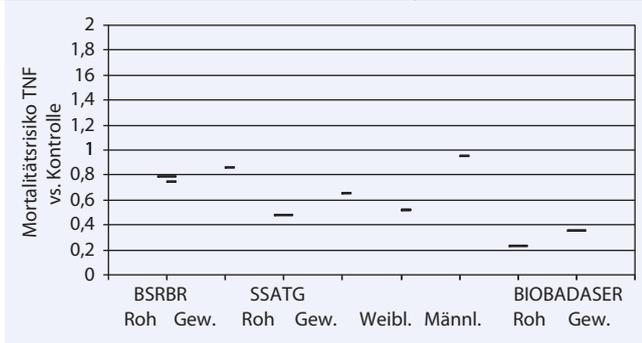


Abb. 4 ▲ Relatives Mortalitätsrisiko – Vergleich der Register. Relatives Mortalitätsrisiko der TNF-Inhibitor-Exponierten im Vergleich zur Kontrollkohorte [2, 9, 12]. *Langer Strich*: RR, *kurzer Strich*: HR. Ein Risiko unter 1 bedeutet einen Vorteil für die Exponierten. Dargestellt sind jeweils die Rohdaten und die Ergebnisse nach gewichteter Auswertung

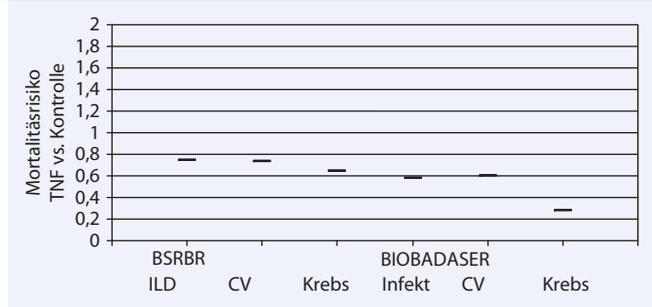


Abb. 5 ▲ Relatives Mortalitätsrisiko – Vergleich der Todesursachen. Relatives Mortalitätsrisiko der TNF-Inhibitor-Exponierten im Vergleich zur Kontrollkohorte. Ein RR unter 1 bedeutet einen Vorteil für die Exponierten. Dargestellt sind hier Subgruppen mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) des BSRBR sowie kardiovaskuläre (CV), infektiöse (Infekt) und Krebserkrankungen (Krebs) aus dem spanischen und britischen Register als Komorbiditäten [2, 9, 12]

dem Register waren zum Stichpunkt 6969 Patienten registriert, 4459 Patienten davon mit RA unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren. 789 dieser Patienten wurden für die Publikation ausgewertet, und zwar nur solche mit einem Einschlusszeitpunkt vor 2002 und dadurch einer Beobachtungsdauer von 5 Jahren. Diese Gruppe repräsentiert 2868 PJ, 20 Patienten sind verstorben (Mortalitätsrate 6,97/1000 PJ).

Die Kontrollgruppe (EMECAR) ist eine 1999 begonnene spanische Kohortenstudie, in der zufällig ausgewählte RA-Patienten über 5 Jahre beobachtet wurden. Die 789 Patienten repräsentieren 2433 PJ. 75 Todesfälle wurden dokumentiert (Mortalitätsrate 30,8/1000 PJ). 16% der Patienten des Kontrollregisters waren im Verlauf mit TNF-Inhibitoren behandelt worden.

► **Die Sterblichkeit unter TNF-Inhibitoren aufgrund nichtinfektiöser Ursachen ist deutlich vermindert**

Aus beiden Kohorten wurden jeweils 67 Patienten (exponiert: 252 PJ, 2 Todesfälle; Kontrolle: 164 PJ, 4 Todesfälle) als bezüglich der Komorbiditäten (ischämische Herzkrankheit, kardiovaskuläre Ereignisse, Krebs und Infektionen) gematchte Paare identifiziert und ergänzend verglichen. Todeszeitpunkt und Ursache wurde von Krankenhausberichten, Familie oder regionalen Behörden abgefragt. Bei 19% der Fälle war die Todesursache nicht bekannt.

Zur Berechnung der SMR wurden die Todesfälle mit der Rate der Allgemeinbevölkerung verglichen. Ein „Propensity-Score“ zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit Biologika behandelt worden zu sein, wurde verwendet, um die Unterschiede der Kohorten bezüglich der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des Einschlusses vergleichbarer zu machen. Die allgemeine SMR war in der Kontrollkohorte mit 1,49 dreimal so hoch wie in der exponierten Gruppe (SMR 0,52, RR 0,35). Bezogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen lag die RR bei 0,58, hier hatten lediglich weibliche Patienten profitiert. Infektionen haben in beiden Gruppen zu einer deutlich erhöhten Mortalität geführt (SMR 11,3 für TNF-Inhibitoren und 18,7 für Kontrollen), die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu versterben war unter TNF-Inhibitoren deutlich niedriger als in der Normalbevölkerung (SMR 0,28), bei den nichtexponierten Kontrollen war sie „normal“ (SMR 0,99; ■ **Abb. 5**). Die Autoren schließen aus den Untersuchungen, dass die Sterblichkeit mit TNF-Inhibitoren behandelter Patienten für nicht infektiöse Ursachen deutlich vermindert ist.

Diskussion

„An Rheuma stirbt man nicht“ ist eine immer noch auch bezüglich der RA weit verbreitete Auffassung. Ursache für diese Aussage ist die selten direkte Verbindung von Erkrankung und Todesursache. Dennoch konnten eine deutlich erhöhte Mortalität erkannt und mit der Grunderkrankung assoziierte Prädiktoren benannt

werden: eine hohe Krankheitsaktivität gemessen an einer hohen Zahl betroffener Gelenke, eine hohe systemische Entzündung, Erosivität, Nachweis des Rheumafaktors, schlechte Funktionskapazität, lange Krankheitsdauer, längere Dauer bis zur Therapieeinleitung, unzureichendes Therapieansprechen und Zahl der Vortherapien [27]. Der Einfluss der Krankheitsaktivität auf das Überleben konnte nicht nur für die Gesamtheit der Todesfälle, sondern auch für die häufigen Todesursachen kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und Infektionen nachgewiesen werden [15].

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Krankheitsaktivität bei Ansprechen auf eine dann fortgesetzte MTX-Therapie die Mortalität vermindert [11]. Unter MTX, dem zum Zeitpunkt der Erhebung vermeintlich effektivsten DMARD, wurde eine geringere Mortalität als unter anderen DMARDs beobachtet [3]. Die Erwartungen an Biologika, die Sterblichkeit weiter zu verringern, sind groß, da die erfolgreiche Reduktion der Krankheitsaktivität vielfach belegt ist [10, 19, 23]. Die beiden ersten Publikationen der aus Registern gewonnen Erkenntnisse unterstützen diese Erwartung mit einem deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zur konventionellen Therapie [2, 9]. Das bezüglich Größe, Datengewinnung und Kontrollkohorte zum Zeitpunkt der Analyse wesentlich besser ausgestattete britische Register [12] relativiert die Daten aus Südschweden und Spanien und zeigt nur noch einen geringen bis verschwindenden durchschnittlichen

lichen Überlebensvorteil der mit TNF-Inhibitoren Behandelten.

Methodische Unterschiede zwischen den Studien

Die detaillierte Beschäftigung mit der Methodik zeigt die Schwierigkeiten auf, die durch die methodisch zu erwartende unterschiedliche Verteilung der Risiken in beiden Kohorten entstehen.

Die spanische und die schwedische Studie greifen auf historische Kontrollkohorten zurück, deren Rekrutierung vor Einführung der TNF-Inhibitoren begann und somit mehr Patienten, die potenzielle Kandidaten für TNF-Inhibitoren gewesen wären, einschließt. Beide zeigen eine deutlich höhere Sterblichkeit auf als die britische Kontrollgruppe, die erst nach Initiierung des Biologika-Registers begonnen wurde. Neben einem allgemeinen Rückgang der Mortalität [21] ist sicher ein Selektionseffekt der Kontrollgruppe in Bezug auf die Krankheitsaktivität, aber auch auf andere mögliche Störgrößen anzunehmen [24]. Die Datenqualität der spanischen [2] Kohorte bezüglich der Todesursachen ist unzulänglich. Wahrscheinlich wurden auch nicht alle Todesfälle der TNF-Inhibitor-Kohorte erfasst, die Mortalitätsrate liegt deutlich unter der im schwedischen [9] und britischen Register [12], die beide auf eine automatische Meldung aus Sterberegistern mit Diagnosenennung zurückgreifen können. Die spanische Kohortengröße ist trotz 6969 registrierter Patienten für eine Paarbildung zu klein, hier blieben nur noch jeweils 67 Patienten als Paare übrig, von denen dann 2 bzw. 4 verstorbenen sind. Die Auswahlkriterien der Berücksichtigten, die dann gerade 1% der Kohorte repräsentieren, sind in der Publikation nicht transparent.

Eine Wichtung einzelner Parameter muss deren Verteilung bedenken. Erosivität ist z. B. logarithmisch (sehr wenige Patienten mit hoch erosiver Erkrankung, sehr viele Patienten mit geringer Progression), das Alter ist hingegen linear verteilt [1, 6].

Gewichtete Risiko-Nutzen-Bewertung der TNF-Inhibitoren

Der interessanteste und praxisrelevante Zugang ist die nachträgliche Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit einem TNF-Inhibitor behandelt worden zu sein. Die Betrachtung der britischen Subgruppen [13] zeigt eine deutliche Zunahme der Mortalitätsrate bei den Patienten in der Kontrollgruppe parallel zur Wahrscheinlichkeit, mit der sie wegen ihrer hohen Krankheitsaktivität eigentlich hätten mit TNF-Inhibitoren behandelt werden „müssen“. Unter TNF-Inhibitoren zeigte sich die Mortalität hiervon kaum beeinflusst. Unter TNF-Inhibitoren schnitten Patienten sogar ungünstiger als ihre Kontrollen ab, wenn sie wahrscheinlich keine TNF-Inhibitoren hätten bekommen „müssen“. Hieraus wäre zu folgern, dass TNF-Inhibitoren eine von der Krankheitsaktivität unabhängige therapieeigene Erhöhung der Mortalität zeigen, die höher als das Mortalitätsrisiko der milden konventionell behandelten Erkrankung liegt, gleichzeitig aber das mit der Krankheitsaktivität verbundene Risiko aufheben.

Auf den Alltag übertragen bedeutet dies, dass ein gut geführter Patient mit geringer Krankheitsaktivität durch zusätzliche Gabe eines TNF-Inhibitors einen möglichen Überlebensnachteil haben kann (durch ein substanzspezifisches Risiko).

Bei hochfloriden Patienten ist der Nutzen hingegen deutlich höher als das zusätzliche Risiko.

Gleichzeitig bestätigt es die derzeitige Praxis der Selektion und erklärt das vergleichsweise gute Überleben der britischen Kontrollkohorte verglichen mit den schwedischen und spanischen Patienten – in diesen Studien werden ja gerade mehr der Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine TNF-Inhibition geführt.

Soweit Daten vorliegen, ist die Mortalität bei Männern per se höher, die Beeinflussung durch eine TNF-Inhibition gering [2, 9].

Möglichkeiten und Grenzen

Die Zurückhaltung anderer Register, Mortalitätsdaten zu veröffentlichen, wird verständlich – insbesondere wenn keine automatischen Verknüpfungen mit Sterberegistern bestehen. Auswertungen anderer nicht-TNF-inhibierender Biologika oder von Kombinationstherapien mit konventionellen DMARDs [26] sind aus gleichen Gründen derzeit noch nicht zu erwarten.

Interessant und methodisch weniger problematisch wäre eine vergleichende Auswertung der schon länger auf dem Markt befindlichen TNF-Inhibitoren, die aber leider nicht vorliegt.

Nützlich, aber gleichzeitig potenziell irreführend ist die Vielzahl der allein in den wenigen hier vorgestellten Publikationen benutzten epidemiologischen und statistischen Methoden, Kontrollgruppe und exponierte Patienten vergleichbar zu machen. Auf den ersten Blick ähnliche Zahlenwerte und vergleichbar klingende Ergebnisse sind ganz unterschiedlich gewonnen und damit nur eingeschränkt vergleichbar. Die Publikationen liefern daher keine Wirklichkeit, sondern nur das vom Leser interpretierte Abbild der Wahrnehmung der Autoren. Erfreulich sind methodische Arbeiten, die verschiedene epidemiologische Herangehensweisen an die Thematik am konkreten Beispiel erarbeiten und dem Leser das Spektrum möglicher Ergebnisse vorstellen.

Fazit für die Praxis

- Das Spektrum epidemiologischer Methoden und ihre Ergebnisse bleiben nur bei eingehender Beschäftigung nachvollziehbar.
- Die Vielzahl möglicher Störgrößen verhindern Vergleiche der Register, aber auch pauschale und sichere Vorhersagen für individuelle Patienten.
- Bei Patienten mit florider RA (DAS 28 > 5,1, keine Kontraindikationen) erhöht die Intensivierung der konventionellen Therapie um einen TNF-Inhibitor die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Korrespondenzadresse

Dr. O. Sander

Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Rheumatologie,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
sander@med.uni-duesseldorf.de

Interessenskonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

1. Boers M, Brooks P, Fries F et al (2010) A first step to assess harm and benefit in clinical trials in one scale. *J Clin Epidemiol* 63:627–632
2. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E et al (2007) All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 66:880–885
3. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al (2002) Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 359:1173–1177
4. Crowson CS, Liang KP, Thorneau TM et al (2010) Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 62:378–382
5. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al (2010) Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 69:1086–1091
6. Gabriel SE, Michaud K (2009) Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 11:229
7. Gabriel SE (2010) Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 69:i61–i64
8. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al (2010) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* [Epub ahead of print Jul 31]
9. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA et al (2007) Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66:670–675
10. Klarenbeek NB, Kooij SM van der, Huizinga TJW (2010) Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 69:1342–1345
11. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R (2000) Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:14–21
12. Lunt M, Watson KD, Dixon WG et al (2010) No evidence of association between anti-TNF treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. DOI:10.1002/art.27660
13. Lunt M, Solomon D, Rothman K et al (2009) Different methods of balancing covariates leading to different effect estimates in the presence of effect modification. *Am J Epidemiol* 169:909–917
14. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R et al (2009) TNF- α Antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. Contemporary challenges in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 1173:837–846
15. Matthey DL, Glossop JR, Nixon NB, Dawes PT (2007) Circulating levels of tumor necrosis factor receptors are highly predictive of mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56:3940–3948
16. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y (2010) High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 103:253–261
17. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K et al (2010) Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology* [Epub ahead of print Jul 21]
18. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H (1995) Deaths attributed to anti-rheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 22:2214–2217
19. Nam JL, Winthrop KL, Vollenhoven RF van et al (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 69:976–986
20. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK et al (2008) The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 58:985–989
21. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T et al (2010) No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Ann Rheum Dis* DOI:10.1136/ard.2009.125492
22. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S (2010) Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 62:362–370
23. Singh JA, Christensen R, Wells GA (2009) A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 181:787–796
24. Söderlin MK, Jacobsson L, Petersson IF et al (2009) Differences in longitudinal disease and treatment characteristics of patients with rheumatoid arthritis replying and not replying to a postal questionnaire. Experience from a biologics register in Southern Sweden. *J Rheumatol* 36:1166–1169
25. Sokka T, Häkkinen A, Krishnan E, Hannonen P (2004) Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis* 63:494–497
26. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J et al (2009) Comparative effectiveness of TNF α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 68:1856–1862
27. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK (2003) Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48:1530–1542

Kalzium schützt das Skelett, gefährdet aber die Blutgefäße

Zuviel Kalzium kann sich in den Gefäßwänden ablagern und Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen. Aktuelle Studien belegen, dass die Einnahme von Kalziumpräparaten das Risiko für Herzinfarkte um bis zu 30 Prozent erhöht. Auch die Häufigkeit von Schlaganfällen und die Sterberate steigt dadurch an. Im besten Fall wird das Mineral über den Urin wieder ausgeschieden, im ungünstigen Fall wird es in der Gefäßwand abgelagert. Die Folge können artherosklerotische Plaques sein, die die Gefäße verengen. Die schädliche Wirkung von Kalzium ist vor allem bei Patienten mit Nierenversagen bekannt. Eine Einnahme von Kalzium steigert die Mineraldichte im Knochen nur in Kombination mit mineralisierenden Medikamenten. Die empfohlene Tageszufuhr von Kalzium liegt für Erwachsene zwischen 450 und 1000 Milligramm (mg). Zur Vorbeugung und Behandlung einer Osteoporose sind 1000 bis maximal 1500 mg empfohlen. Eine ausreichende Kalziumversorgung ist im Rahmen einer gesunden und vollwertigen Ernährung anzustreben.

Literatur: Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al (2010) Effect of calcium supplements on Risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis; *BMJ* 341: c3691.

Quelle:
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin,
www.dgim.de

Z Rheumatol 2019 · 78:722–742
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0683-y>
Online publiziert: 29. August 2019
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Redaktion

A. Zink, Berlin
R.E. Schmidt, Hannover
E. Edelman, Bad Aibling



K. Benesova¹ · H.-M. Lorenz^{1,2} · V. Lion¹ · A. Voigt³ · A. Krause³ · O. Sander⁴ ·
M. Schneider⁴ · M. Feuchtenberger⁵ · A. Nigg⁵ · J. Leipe⁶ · S. Briem⁷ · E. Tiessen⁷ ·
F. Haas⁸ · M. Rihl⁹ · D. Meyer-Olson¹⁰ · X. Baraliakos¹¹ · J. Braun¹¹ · A. Schwarting^{12,13} ·
M. Dreher¹² · T. Witte¹⁴ · G. Assmann¹⁵ · K. Hoepfer¹⁶ · R. E. Schmidt¹⁴ · P. Bartz-
Bazzanella¹⁷ · M. Gaubitz¹⁸ · C. Specker¹⁹

¹ Sektion Rheumatologie, Innere Medizin V, Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ² ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland; ³ Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Standort Berlin-Buch, Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴ Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, UKD Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁵ MVZ MED|BAYERN OST Altötting-Burghausen, Burghausen, Deutschland; ⁶ Sektion Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsklinik Mannheim, Mannheim, Deutschland; ⁷ Innere Medizin und Rheumatologie, Alb-Donau Klinikum Langenau, Langenau, Deutschland; ⁸ Rheumatologische Facharztpraxis, Tübingen, Deutschland; ⁹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Traunstein, Deutschland; ¹⁰ m&i Fachklinik Bad Pyrmont und MVZ Weserbergland, Bad Pyrmont, Deutschland; ¹¹ Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ¹² Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ¹³ ACURA Rheumakliniken Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland; ¹⁴ Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹⁵ Rheumatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; ¹⁶ Regionales Kooperatives Rheumazentrum Niedersachsen e. V., Hannover, Deutschland; ¹⁷ Klinik für Internistische Rheumatologie, Rhein-Maas Klinikum, Würselen, Deutschland; ¹⁸ Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie – Akademie für Manuelle Medizin, WWU Münster, Münster, Deutschland; ¹⁹ Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Evang. Krankenhaus Essen-Werden, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Deutschland

Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie?

Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland

Etwa ein Viertel der deutschen Bevölkerung leidet an chronischen Schmerzen und/oder Funktionseinschränkungen des Bewegungsapparates, die durch eine entzündlich-rheumatische Erkrankung verursacht sein könnten. Differenzialdiagnostisch ist dies von erheblicher Relevanz, denn bei ca. 2–3 % der erwachsenen Bevölkerung liegt tatsächlich eine Erkrankung autoimmuner oder autoinflammatorischer Genese vor. Innovative Therapieansätze haben die sog. Treat-to-Target-Strategie zum wichtigsten Prin-

zip gemacht, die auf einer konsequenten antiinflammatorischen Therapie, deren regelmäßiger Überprüfung und der zeitnahen Änderung bei unzureichendem Ansprechen basiert. Dadurch ist die anhaltende Krankheitsremission bei diesen Erkrankungen zu einem realistischen Ziel geworden [7, 11, 19]. Unabdingbare Voraussetzung für einen günstigen Verlauf der meist chronischen Erkrankungen bleibt dabei die möglichst frühe Diagnosestellung und die schnelle Einleitung einer effektiven Therapie. Jede Ver-

zögerung kann zum Auftreten von irreversiblen Schäden am Bewegungsapparat und/oder auch an inneren Organen beitragen [1, 2, 6, 16, 17, 22]. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind weiterhin mit erheblichen direkten, indirekten und intangiblen Kosten verbunden.

Dem entgegen steht ein regional zum Teil erheblicher Kapazitätsengpass in der internistischen Rheumatologie, was derzeit einen ausreichend frühen Zugang zur internistisch-rheumatologischen Erstabklärung vielerorts erschwert.

Da in Deutschland noch keine flächendeckenden Versorgungsstrukturen in Form von Frühsprechstunden existieren, vergehen zwischen dem ersten Auftreten von Warnsymptomen und der Diagnose und Therapieeinleitung nicht selten prognostisch wertvolle Monate bis Jahre [1, 2, 16, 23–25].

Hinzu kommt das Fehlen geeigneter Überweisungsstrategien, die dazu führen, dass anteilmäßig zu viele Patienten mit nichtentzündlichen Schmerzursachen in Frühsprechstunden vorstellig werden: Selbst der breit ausgebildete Hausarzt kann bei den initial häufig diffusen und unspezifischen Erkrankungssymptomen die korrekte Zuweisung des Patienten zur tatsächlich geeigneten Fachdisziplin (internistische Rheumatologie, Orthopädie, Psychosomatik, Schmerztherapie und andere) nicht immer adäquat leisten.

Die Problematik erhält zunehmend öffentliche und politische Aufmerksamkeit. Die zunehmenden Zulassungen zur ambulanten spezialfachärztlichen

Versorgung (ASV) haben grundsätzlich das Potenzial, mehr rheumatologische Stellen zu schaffen und die Versorgung insgesamt zu verbessern. Der zunehmende Einsatz von rheumatologischen Fachassistentinnen (RFA) kann ebenfalls dazu beitragen. Die mit der ASV verbundenen Regelungen können nicht nur die Kapazitäten von Krankenhausambulanzen, sondern auch die von niedergelassenen Rheumatologen für die rheumatologische Erstabklärung von Neupatienten erhöhen. Auch durch die seit 2014 in 5 Bundesländern implementierten Selektivverträge nach § 140a Sozialgesetzbuch V konnte die Rate früher Erstabklärungen beim Rheumatologen gesteigert werden [8, 9, 13]. In diesem Zusammenhang ist die Einführung einer festen Zulassungsquote für internistische Rheumatologen zu begründen, die regional zu einer Entlastung des Versorgungsengpasses führen kann. Ob das im März 2019 in Kraft getretene Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) [5] sich auf die Versorgungs-

situation in der Rheumatologie auch praktisch auswirkt, ist aktuell noch nicht abzusehen.

Um unter den gegebenen Rahmenbedingungen dennoch eine Frühdiagnose und -therapie zu ermöglichen, haben einige internistisch-rheumatologische Zentren durch gezielte Reorganisation bestehender Kapazitäten die Zugangswege zur Erstabklärung verbessert und Früh- bzw. Screeningsprechstunden an ihren Standorten etabliert [10, 16, 18, 21, 23].

Da es sich bei der rheumatologischen Frühsprechstunde um die Abklärung von immunologisch bedingten systemischen und muskuloskeletalen Beschwerden bei Patienten mit Symptomen handelt, trifft „Screening“ den Sachverhalt im engeren Sinne nicht. Der Begriff Screening wird für die Untersuchung asymptomatischer Personen verwendet, und zwar mit dem Ziel, sie in Bezug auf die Zielkrankheit in solche mit hoher und solche mit niedriger Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu haben, einzuteilen [20]. Die differenzialdia-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

gnostische rheumatologische Abklärung von systemischen und muskuloskeletalen Beschwerden in den Frühsprechstunden, die letztlich zu der für den weiteren Verlauf der Patienten wichtigen Einteilung in entzündlich/nicht-entzündlich führen soll, beinhaltet eine sorgfältige Anamnese auf dem Boden entsprechender Expertise, eine fachärztliche körperliche Untersuchung sowie spezifische Labor- und Bildgebungsparametern. Das geht über ein einfaches Screeningverfahren sicher deutlich hinaus und ist eine definitive und wichtige fachärztliche Leistung, die aus Gründen des Treat-to-Target-Prinzips so früh wie möglich erfolgen sollte. Da verschiedene Einrichtungen für diesen komplexen Prozess das Wording „Screening“ verwenden, werden in diesem Beitrag die Begriffe Früh- bzw. Screeningsprechstunden synonym verwendet.

Entsprechende Früh-/Screeningsprechstundenmodelle werden in dieser Übersicht vorgestellt (Tab. 1). Das Ziel ist dabei stets, die Zeit von der Erstmanifestation der Erkrankung bis zur rheumatologischen Erstbeurteilung, Diagnosestellung und Einleitung einer spezifischen Therapie durch unkomplizierten und schnellen Zugang zum Rheumatologen zu verkürzen und durch die frühe Intervention möglichst eine langfristig anhaltende Remission der entzündlich-rheumatischen Erkrankung zu erreichen. Indem die Früh-/Screeningsprechstunde in kürzeren Zeitrahmen pro Vorstellung stattfindet und trotzdem die Weichen für die weitere Behandlung stellt, können auch Ressourcen in regulären Sprechstunden eingespart bzw. effektiver genutzt werden.

Die Konzepte hinter den Sprechstundenmodellen variieren dabei je nach Region und Versorgungsauftrag. Durch die strukturierte Vorstellung ihrer jeweiligen Früh-/Screeningsprechstundenmodelle mit Charakterisierung der jeweiligen Besonderheiten, Vor- und Nachteilen sollen andere Zentren und Praxen ermuntert werden, eines dieser Modelle zu übernehmen oder ein individuelles Modell durch Auswahl passender Bausteine zu entwickeln.

Übersicht über Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland

Telefontriage: MVZ MED| BAYERN OST Altötting-Burghausen

PD Dr. M. Feuchtenberger, Dr. A. Nigg

Projektziele. Das Ziel der Telefontriage ist, eine die Ressourcen schonende und effiziente Abschätzung der Dringlichkeit einer rheumatologischen Vorstellung vorzunehmen. Hierdurch sollen bei Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung eine frühe fachärztliche Diagnostik und therapeutische Intervention sichergestellt werden.

Projektlauf. Es werden 3 Terminkategorien mit unterschiedlicher Dringlichkeit und damit Wartezeit auf den rheumatologischen Facharzttermin vorgehalten: Notfalltermin (Wartezeit 0 bis 2 Tage), Früharthritissprechstunde (3 bis 5 Wochen) und Elektivsprechstunde (Wartezeit 12 bis 14 Wochen [jeweils Stand 12/18]). Für die Früharthritissprechstunde und Elektivsprechstunde wird die Zuordnung auf Basis der Dauer der Beschwerden des Patienten durch eine erfahrene, rheumatologische Fachassistentin bei Anruf des Patienten bzw. Anfrage über die Homepage vorgenommen. Bei Beschwerden seit mehr als 6 Monaten erfolgt eine Vorstellung in der elektiven Sprechstunde, bei Beschwerdebeginn vor weniger als 6 Monaten erfolgt eine Vorstellung in der Früharthritissprechstunde. Die Notfallsprechstunde ist ausschließlich für Anfragen durch ärztliche Kollegen reserviert. Ohne weiteres Hinterfragen erfolgt hier ein Buchen des Termins durch die rheumatologische Fachassistentin ausschließlich gemäß der Einschätzung der Dringlichkeit des zuweisenden Arztes.

Vor- und Nachteile. Dieses Vorgehen mindert v. a. die zeitliche Belastung für den Arzt: keinerlei Arztbeteiligung im Rahmen der Terminvorbereitung durch konsequentes Delegieren und die Vorgabe klarer Entscheidungskriterien an entsprechend qualifizierte, nichtärztliche Mitarbeiter. Die Terminkontingente

werden ggf. entsprechend der Wartezeit angepasst. Dies bedeutet konkret, dass im Falle einer inadäquat langen Wartezeit z. B. für Notfalltermine (>3 Tage) oder die Früharthritissprechstunde (>6 Wochen) Terminkapazitäten aus der Elektivsprechstunde zugunsten der jeweils anderen Bereiche abgezweigt werden. Auf diese Weise wird sich perspektivisch die Wartezeit für die Elektivsprechstunde weiter erhöhen. Bei allen Vorstellungen erfolgt unabhängig von der Terminkategorie eine abschließende Einschätzung (Facharztstandard) mit individuellem Arztbrief und ggf. auch Einleitung einer spezifischen Therapie bereits im Rahmen des Erstkontakts.

Kapazität. Etwa 2300 ambulante Patienten pro Quartal, davon ca. 450 ambulante Erstvorstellungen.

Evaluationsergebnisse. In einer ersten Auswertung von 1782 Vorstellungen konnte bei 718 Patienten (40,3%) eine entzündlich-rheumatische Erkrankung diagnostiziert werden. Diese verteilen sich wie folgt auf die Terminkategorien: 26,2% in der Elektivsprechstunde, 49,2% in der Früharthritissprechstunde ($p < 0,001$) und 56,6% in der Notfallsprechstunde ($p < 0,001$). Allein auf Basis der Telefontriage konnten somit 61,2% der Patient der richtigen diagnostischen Kategorie (entzündlich vs. nichtentzündlich) zugeordnet werden. Die Hinzunahme des CRP (C-reaktives Protein) im Rahmen der Terminzuweisung führte zu einer Erhöhung auf 67,1%. Die Terminkategorie korrelierte konsequenterweise auch mit der Einleitung einer spezifischen Therapie sowohl im Hinblick auf Glukokortikoide als auch eine Basistherapie (DMARD [„disease modifying antirheumatic drugs“]) mit signifikant höheren Anteilen in der Früharthritissprechstunde und Notfallsprechstunde verglichen mit der Elektivsprechstunde (jeweils $p < 0,001$).

Fazit. Mit der Telefontriage steht ein die „Ressource Arzt“ schonendes und kosteneffektives Instrument zur Abschätzung der Dringlichkeit einer rheumatologischen Vorstellung von Patienten

und damit der Umsetzung von Frühinterventionskonzepten zur Verfügung.

Literatur. [10]

Triage über Vorlabor, Vorbefunde und RFA(rheumatologische Fachassistentinnen)-Vorselektion: MVZ Weserbergland/Standort Bad Pyrmont

Prof. Dr. med. D. Meyer-Olson

Projektziele. Bei dem Triageprinzip des MVZ-Weserberglandes werden 3 wesentliche Ziele verfolgt: eine Abschätzung der Dringlichkeit für einen Erstvorstellungstermin, das individuelle Anpassen der notwendigen ärztlichen Sprechstundenzeiten und die optimale Ausschöpfung der personellen Ressourcen bei Integration von RFA/MFA (medizinische Fachangestellte) in den Prozess.

Projektlauf. Es bestehen grundsätzlich 2 ärztliche Erstvorstellungssprechstunden mit unterschiedlichen Zeitfenstern: Eine ärztliche Kurzsprechstunde für Patienten zum Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung und eine längere ärztliche Sprechstunde für Patienten mit gesicherter entzündlich-rheumatischer Erkrankung, bei der die weitere Therapieplanung erfolgt. Mit der Triage soll eine möglichst sichere Zuordnung zu einer der Sprechstunden gewährleistet werden.

Als Zugangsweg besteht die Möglichkeit für den Patienten, sich telefonisch oder persönlich für eine Terminvereinbarung vorzustellen. Bei diesem ersten direkten Patientenkontakt wird ein strukturiertes Patientengespräch durch eine MFA/RFA geführt. Im Falle einer persönlichen Vorstellung des Patienten wird von einer RFA unter ärztlicher Aufsicht anhand anamnestischer Angaben und klinischer Befunde geprüft, ob z. B. eine floride Arthritis besteht oder andere deutliche Zeichen für das Vorhandensein einer entzündlich-rheumatischen Systemerkrankung vorhanden sind. Der Patient wird immer aufgefordert, alle relevanten Vorbefunde vor einer weiteren Terminierung vorzulegen. Eine Vorlage von Unterlagen

Z Rheumatol 2019 · 78:722–742 <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0683-y>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

K. Benesova · H.-M. Lorenz · V. Lion · A. Voigt · A. Krause · O. Sander · M. Schneider · M. Feuchtenberger · A. Nigg · J. Leipe · S. Briem · E. Tiessen · F. Haas · M. Rihl · D. Meyer-Olson · X. Baraliakos · J. Braun · A. Schwarting · M. Dreher · T. Witte · G. Assmann · K. Hoepfer · R. E. Schmidt · P. Bartz-Bazzanella · M. Gaubitz · C. Specker

Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? Rheumatologische Früh- und Screeningsprechstundenmodelle in Deutschland

Zusammenfassung

Um die prognostisch bedeutsame Dauer zwischen der Erstmanifestation einer entzündlich rheumatischen Erkrankung und der Diagnosestellung sowie der Einleitung einer spezifischen Therapie zu verkürzen, haben einige internistisch-rheumatologische Zentren durch gezielte Reorganisation bestehender Kapazitäten die Zugangswege zur Erstabklärung verbessert und Früh-/Screeningsprechstunden an ihren Standorten etabliert. Entsprechende Modelle, die in Altötting-Burghausen, Bad Pyrmont, Berlin-Buch, Düsseldorf, Heidelberg, Herne, Mannheim sowie im Rahmen der überregionalen/multizentrischen Initiativen Rheuma Rapid, RhePort und Rheuma-VOR entwickelt wurden, werden in dieser

Übersicht vorgestellt. Hierbei werden die jeweiligen Charakteristika, aber auch Vor- und Nachteile und erste Evaluationsergebnisse präsentiert. Weitere Zentren und Praxen sollen so motiviert und informiert werden, ein auf den eigenen Standort abgestimmtes Früh-/Screeningsprechstundenmodell auf den Weg zu bringen, um die Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie – eine der wichtigsten aktuellen Herausforderungen – flächendeckend voranzubringen.

Schlüsselwörter

Sprechstundenmodelle · Frühversorgung · Rheumatologische Erstabklärung · Kapazitätsengpass · Zugangswege

Early recognition and screening consultation: a necessary way to improve early detection and treatment in rheumatology? Overview of the early recognition and screening consultation models for rheumatic and musculoskeletal diseases in Germany

Abstract

In order to reduce the prognostically relevant time interval between the initial manifestation of a rheumatic and musculoskeletal disease and diagnosis as well as the consecutive initiation of an appropriate treatment, several rheumatological centers in Germany have improved the access to initial rheumatologic evaluation by establishing early recognition/screening clinics at their respective sites. Corresponding models located at Altoetting-Burghausen, Bad Pyrmont, Berlin Buch, Duesseldorf, Heidelberg, Herne, Mannheim as well as suparegional/multicenter initiatives Rheuma Rapid, RhePort and Rheuma-VOR are presented in this overview along with

the respective characteristics, potential advantages and disadvantages, but also first evaluation results of several models. The aim of this publication is to promote early detection of rheumatic and musculoskeletal diseases as one of the most important challenges in current rheumatology by encouraging further rheumatologic centers and practices to launch their own early recognition/screening consultation model on the basis of aspects presented herein.

Keywords

Consultation models · Early treatment · Initial rheumatologic assessment · Capacity constraint · Access routes

erst zum ärztlichen Erstvorstellungstermin ist grundsätzlich nicht möglich.

Für ärztliche Zuweisung besteht die Möglichkeit, telefonisch oder per Fax mittels Ausfüllen eines kurzen Fragebogens einen dringlichen Termin anzu-

fragen. Auch hier sollen alle relevanten Vorbefunde vorgelegt werden.

Ist anhand dieser Unterlagen bereits eine Einschätzung möglich, wird der Patient direkt einer ärztlichen Sprechstunde zugeordnet. Wurde z. B. bei der RFA-

Tab. 1 Übersicht über Früh- und Screeningsprechstundenmodelle an unterschiedlichen Standorten in Deutschland

Kriterien	Standort									
	Altötting Burghausen	Bad Pyrmont	Berlin- Buch	Düssel- dorf	Heidel- berg	Herne	Mann- heim	Überregionale und multizentri- sche Initiativen		
Projektname/ Sprechstunde				D-KUR	SCREENED		Früh- sprech- stunde	Langenau Rheuma Rapid	Würselen RhePort	^d Rheuma- VOR
Projektziele										
Wartezeitverkürzung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Triage bezüglich Dring- lichkeit	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Triage bezüglich ent- zündlich vs. nichtent- zündlich	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Präselektion für statio- näre Aufnahme						+	+	+		+
Ankündigung der Sprechstunde										
Kontakt zu Zuweisern (z. B. per Brief)	+	+	+	+	+	+		+	+	+
Webseite	+			+	+		+		+	+
Öffentlichkeitsarbeit		+		+	+				+	+
Überweisung erforder- lich			+	+	+			+	+	
Sprechstundentyp										
Offene Sprechstunde („run-in“)			+	+						
Terminbasiert	+	+			+	+	+	+	+	+
Präselektion (Mehrfachnennung möglich)										
Keine				+		+				
Fester Algorithmus	+	+							+	+
Fragebogengestützt									+	
Schriftlich		+			+	+	+		+	+
Telefonisch	+	+								
Online	+						+		+	+
Patient eigenständig		+	+		+	+	+		+	
Von RFA/MFA	+	+				+				+
Von Arzt		+	+			+		+	+	+
Klinische Symptome	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Vor-/Laborbefunde		+	+		+	+	+		(+)	+
Wartezeit bis zum Termin (ca. Ø Tage)	^a		Ca. 7	<7	Ca. 7–60	^e	14–40 ^c	7–21	Ca. 7–28	^e
Wartezeit beim Termin (ca. Ø min)	20	10–60	30–60	0–360, Ø 120	30–60	^e	30	30–60	0–30	^e
Dauer Arzt-Patient- Kontakt (ca. Ø min)	20	5–30	10	10–60	30	^e	30–45	5–20	30–45	^e
Dauer MFA/RFA/Stu- dent-Patient-Kontakt (ca. Ø min)	20	5–15	10–15	10/90 ^b	0	^e	0	10–15	10	^e
Gestaltung der Sprechstunde										
Festgelegter Sprechstun- denablauf	+		+	+					+	+
Flexible/individualisierte Gestaltung		+		+	+	+	+	+		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kriterien	Standort									
	Altötting Burghausen	Bad Pyrmont	Berlin- Buch	Düssel- dorf	Heidel- berg	Herne	Mann- heim	Überregionale und multizentri- sche Initiativen		
				D-KUR	SCREENED		Früh- sprech- stunde	Langenau Rheuma Rapid	Würselen RhePort	^d Rheuma- VOR
Diagnostik beim Termin										
Anamnese	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Geschlossener Frageka- talog	+ (RFA)	+	+	R		R	+			+
Offene/individualisierte Fragen	+ (Arzt)	A	+	R	+		+	+	+	+
Körperliche Untersu- chung		R	R	R	R	A	R	R	R	
Vordefiniert/ eingeschränkt	+	R								
Individualisiert	+	R	+	R	+		+	+	R	R
Labordiagnostik	+	R	A	R	A	A	R	A	R	R
Gelenksonographie	+	A	A	A	A	A	R	A	R	A
Radiologische Diagnostik	R	A	A	A	A	A	R	A	A	A
Konsequenz bei entzündlich-rheumatischer Diagnose										
Direkte Befunderläute- rung/Therapieeinleitung	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Terminvergabe nach Dringlichkeit	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wiedervorstellung/ Weiterbehandlung										+
In eigener Klinik/Praxis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bei anderem Rheumato- logen			(+)	(+) Ca. 2 %		+				+
Stationäre Einweisung	^a		(+)	(+) Ca. 1 %	(+) Ca. 1 %	+	(+)		(+)	(+)
Konsequenz bei Ausschluss entzündlich-rheumatischer Diagnose										
Kein Termin, zurück an Zuweiser/Hausarzt	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Geplante Reevaluation möglich	+	+		+	+	+	+	+		+
Kommunikation mit Zuweiser										
Vorgefertigtes Formular/ Checkliste						+				+
Automatisch generierter Arztbrief		+								+
Frei formulierter Kurzbe- fund		+				+		+		+
Frei formulierter ausführ- licher Arztbrief	+		+	+	+		+	+	+	+

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kriterien	Standort									
	Altötting Burghausen	Bad Pyrmont	Berlin- Buch	Düssel- dorf	Heidel- berg	Herne	Mann- heim	Überregionale und multizentri- sche Initiativen		
Projektname/ Sprechstunde				D-KUR	SCREENED		Früh- sprech- stunde	Langenau Rheuma Rapid	Würselen RhePort	^d Rheuma- VOR
Zeitaufwand Vorbereitung/Durchführung/Nachbereitung (min/Patient)										
Arzt	0/20/10	15–30/ 15–30/ 15–30	0/10/8	0/30/5	2–15/30/ 5–15	0/10/0	10/30– 45/15	5–15/5– 20/30	5/30/15	^e
RFA/MFA	5/20/0	10–20/ 10–20/ 10–20	5/5/0	0/10/0	0/0/0	0/10/0	0/0/0	5/10–15/15	5/10/10	^e
Weiteres Personal, z. B. Student	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/90/0	5/0/0	0/0/0	5/0/0	5/0/0	0/0/0	^e
Kapazität (Ø Patienten/ Woche)	38	5–10	20	10	10–12	50–60			13–16	120
Evaluation erfolgt/ geplant	+		+	+	+	+	+	+	+	+

Zutreffendes mit + markiert. Bei Diagnostik *R* regelhaft, *A* Ausnahme

RFA/MFA rheumatologische Fachassistentinnen/medizinische Fachangestellte

^aAnmerkungen zu Standort Altötting-Burghausen: Wartezeit bis zum Termin: Notfall 0 bis 2 Tage, Früharthritis 3 bis 5 Wochen, elektiv 12 bis 16 Wochen.

Stationäre Einweisung: sofern erforderlich, eigene Schwerpunktstation

^bAnmerkungen zum Standort Düsseldorf: Dauer MFA/RFA/Student-Patient-Kontakt: 10 min (Dokumentar), 90 min (Student)

^cAnmerkungen zu Standort Mannheim: Wartezeit bis zum Termin bei variabler gemischter Triage: 40 Tage für reguläre Termine, <14 Tage für Früharthritis-terminale

^dAn Rheuma-VOR sind die Koordinationszentren Bad Kreuznach, Hannover, Homburg und Mainz beteiligt

^eDiese Angaben sind Gegenstand einer laufenden Studie

Vorstellung eine floride Arthritis der Fingergrundgelenke gesichtet, erfolgt eine ärztliche Vorstellung innerhalb einer Woche. Ist das vorgelegte Labor nicht ausreichend, erfolgt eine kurzfristige Einbestellung zur Blutentnahme in der Praxis.

Nach Vorliegen der Blutergebnisse und aller Befunde erfolgen dann spätestens eine ärztliche Sichtung und Einteilung in eine der Sprechstunden mit definiertem Zeitfenster.

Vorteile. Durch die Anpassung der Sprechstundenzeiten erfolgt eine optimale Ausnutzung insbesondere der ärztlichen Kapazitäten. Es konnten hierdurch die Leerlaufzeiten in der Erstvorstellungssprechstunde verringert werden. Durch die Aufteilung in Einzelschritte ist ein flexibleres Zeit- und Personalmanagement möglich. So werden bei ärztlicher Unterbesetzung primär Blutentnahmen und RFA-Vorstellungen durchgeführt. Anhand der Befunde können die Arztbriefe vor der eigentlichen ärztlichen Erstvorstellungssprechstunde weitestgehend vorbereitet werden, was ebenfalls

eine flexiblere Zeiteinteilung erlaubt. In der ärztlichen Kurzsprechstunde mit der Mitteilung des Ausschlusses einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung und der Übergabe des Arztbriefes ist die Anwesenheit von ärztlichem Assistenzpersonal nicht zwingend notwendig. Durch Verkürzung der Wartezeiten kommt es seltener vor, dass Patienten ihren Erstvorstellungstermin nicht wahrnehmen, weil sie z. B. in einer anderen rheumatologischen Sprechstunde einen früheren Termin erhalten haben.

Nachteile. Der Prozess ist lediglich optimiert für die häufigen Erkrankungen rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis, Psoriasisarthritis, Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarteriitis und teilweise Kollagenosen. Seltener Erkrankungen, wie z. B. Sarkoidose, Morbus Behçet oder seltene ANCA(antinukleäre zytoplasmatische Antikörper)-negative Vaskulitiden werden in der Triage aktuell nur unzureichend erfasst. Es kommt selten (<10%) vor, dass in der Kurzsprechstunde sich doch der Verdacht auf eine entzündlich-

rheumatische Systemerkrankung ergibt. Hier muss dann eine erneute Vorstellung des Patienten an einem anderen Zeitpunkt zur Therapieplanung erfolgen. Es besteht initial ein erhöhter Schulungsbedarf des medizinischen Assistenzpersonals. Der Patient muss in der Regel 2 oder mehr Vorstellungstermine in der ärztlichen Praxis in Kauf nehmen. Durch die einzelnen Schritte (z. B. Warten auf die Laborergebnisse) verlängert sich der Zeitraum bis zum eigentlichen ärztlichen Erstvorstellungstermin im Gegensatz zur offenen Sprechstunde, bei der gleich ein ärztlicher Kontakt stattfindet. Es besteht ein erhöhter organisatorischer Aufwand im Vergleich zur offenen Sprechstunde.

Kapazität. Etwa 5 bis 10 Neupatienten/Woche.

Fazit. Durch dieses Triageprinzip konnte die Kapazität der Erstvorstellungssprechstunde erhöht und die Wartezeit auf einen Erstvorstellungstermin reduziert werden.

Offene rheumatologische Sprechstunde: Rheumazentrum des Immanuel Krankenhauses Berlin

Dr. med. A. Voigt, Prof. Dr. med. A. Krause

Projektziele. Die rheumatologische Akutsprechstunde des Immanuel Krankenhauses Berlin-Buch wird als Run-in-Sprechstunde angeboten. Ziel ist der rasche und unkomplizierte Zugang zu einem Rheumatologen mit möglichst geringem organisatorischem Aufwand. Durch ein rheumatologisch-fachärztliches Screening von Patienten mit neu aufgetretenen rheumatischen Beschwerden sollen die Kapazitäten der rheumatologischen Ambulanz möglichst effektiv genutzt und die Zeit bis zur Diagnosestellung und Einleitung einer effektiven Therapie verkürzt werden. Die im Vorfeld oft wenig effektive Selektion von Patienten soll durch einen kurzen Erstkontakt mit einem Rheumatologen ersetzt werden, um dann über Art und Dringlichkeit der weiteren Versorgung zu entscheiden.

Projektlauf. Seit 2015 steht dieses ausschließlich frühdiagnostische Angebot der offenen rheumatologischen Sprechstunde zur Verfügung. Patienten mit Hinweisen auf eine rheumatische Erkrankung können sich 1-mal wöchentlich dienstags mit Überweisung eines Primärarztes nach Vorliegen eines Kriterienkatalogs in der Fachambulanz vorstellen. Zuweisende Ärzte wurden im Vorfeld per Brief über die Abläufe und Zugangskriterien informiert. An diesem Sprechstundenprojekt sind 2 erfahrene Rheumatologen und 4 speziell eingewiesene rheumatologische Fachassistenten (RFA) beteiligt. Bei der Anmeldung erhalten alle Patienten einen ausführlichen Anamnesebogen. Anschließend führen die Fachassistenten das Erstgespräch durch, sichten die mitgebrachten Befunde und den Anamnesebogen und erstellen einen Gelenkstatus. Im Anschluss folgen ein ärztliches Gespräch und eine problemorientierte rheumatologische Untersuchung durch einen erfahrenen Rheumatologen. Nach diesem ca. 10-minütigen Kontakt werden

die fachärztliche Einschätzung getroffen und die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingeleitet. Je nach Dringlichkeit ist eine sofortige ambulante oder stationäre Behandlung möglich.

Vorteile. Eine niedrighschwellige und zeitnahe Vorstellung betroffener Patienten wird ermöglicht. Der logistische Aufwand mit vorherigen Telefonaten, Sichtung von Fax-/E-Mail-Befunden wird minimiert. Durch Information der Zuweiser und einfache Zugangskriterien kann ein hoher Anteil von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erreicht und eine Überlastung der offenen Sprechstunde verhindert werden.

Nachteile. Die offene rheumatologische Sprechstunde setzt eine große Ambulanz mit mehreren Fachärzten und RFAs voraus, um alle Patienten jederzeit versorgen zu können. Für kritisch betroffene Patienten reicht der zur Verfügung stehende Patientenkontakt unter Umständen nicht aus. In diesen Fällen ist eine sofortige Weitervermittlung in die Ambulanz, ggf. eine erneute Vorstellung oder gar eine stationäre Einweisung erforderlich, was wiederum entsprechende Strukturen vor Ort oder ein gut funktionierendes lokales Netzwerk mit anderen Ambulanzen bzw. Facharztpraxen und Krankenhäusern voraussetzt.

Kapazität. Etwa 20 Patienten pro Sprechstundentag.

Evaluationsergebnisse. Erste Auswertungen zeigen, dass durch die offene Sprechstunde ein effektives Angebot zur rheumatologischen Frühdiagnostik geschaffen werden konnte. Die Wartezeit betrug durchschnittlich 7 Tage. Verglichen mit Literaturangaben konnte die diagnostische Latenzzeit für zahlreiche rheumatische Erkrankungen deutlich verkürzt werden. Über 40 % der sich akut vorstellenden Patienten wiesen Hinweise auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung auf und wurden rheumatologisch weiterversorgt.

Fazit. Durch die offene rheumatologische Sprechstunde ist es möglich, mehr Patienten einer rheumatologischen Diagnostik zuzuführen und die diagnostische Latenzzeit bzw. die Zeit bis zur Einleitung einer effektiven Therapie entscheidend zu verkürzen. Eine Verbesserung der Eingangskriterien und die Qualität der Versorgung (Richtigkeit der Diagnose, effektive Weiterbehandlung) stehen noch zur Evaluation.

Literatur. [23]

Düsseldorfer Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma (D-KUR) mit Beteiligung von Medizinstudenten: Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie Universitätsklinikum Düsseldorf

Dr. med. O. Sander,
Univ.-Prof. Dr. med. M. Schneider

Projektziele. Ermöglichen eines frühzeitigen Termins zur rheumatologischen Abklärung durch zusätzliche Kapazitäten. Schaffung diagnostischer und therapeutischer Kompetenz für den Bewegungsapparat. Validierung eines Standardtrainings für die Ausbildung von Studierenden und die Fortbildung von Kolleginnen und Kollegen. Delegation der Primärdiagnostik, ohne diagnostische Qualität einzubüßen. Etablierung der strukturierten Nutzung von Universitätsambulanzen für die akademische Lehre. Den Nutzen der Universität für die Gesundheit der Stadt erfahrbar machen.

Projektlauf. Versorgungsgrundlage ist eine seit 2011 angebotene Run-in-Sprechstunde für Menschen mit Verdacht auf eine rheumatologische Grunderkrankung, die noch nicht bei einem Rheumatologen waren. Seit 2017 wird diese für die D-KUR genutzt. Vor der ersten praktischen Tätigkeit erhalten die Studierenden ein Einführungsseminar. Als Zweierteam führen die Studierenden in einem eigenen Raum Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Erstellung einer schriftlichen Dokumentation durch und stellen den Patienten mit ihrer Arbeitsdiagnose dem

betreuenden Rheumatologen vor. Dieser überprüft bzw. korrigiert die Studierenden. Gemeinsam wird das weitere diagnostische Procedere festgelegt. Die Studierenden führen in Anwesenheit des Facharztes ein vorläufiges Abschlussgespräch mit den Patienten und erläutern ihnen die Arbeitsdiagnose, das weitere Vorgehen und die erste Therapie. Die Patienten erhalten zum Abschluss einen vorläufigen Arztbrief. Für die Untersuchung, Dokumentation und Vorstellung des Patienten durch die Studierenden sind 90 min eingeplant, so können pro Tag bis zu 4 Patienten, bei 4 Wochen Dauer insgesamt bis zu 32 Patienten untersucht werden.

Vorteile. Die Verknüpfung von Versorgung und Lehre für die Erstversorgung von Patienten mit Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung. Studierende können nachhaltig und zur Zufriedenheit der Patienten die Erstversorgung übernehmen und damit ihre Kompetenzen ausbauen sowie die Wertschätzung des Patienten erfahren. Während der studentischen Ausbildung wird der Arzt von Routinetätigkeiten wie Dokumentation der Anamnese entlastet.

Patienten werden bei Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung gründlich untersucht, bekommen eine Arbeitsdiagnose, weitere Maßnahmen und eine erste Therapie werden eingeleitet und ein vorläufiger Bericht wird mitgegeben. Patienten, die bereits sehr früh in ihrer Erkrankung den Nutzen (studentischer) Ausbildung und wissenschaftlicher Evaluation für ihre eigene Versorgung erfahren haben, sind gute Multiplikatoren für ein besseres Miteinander aus Versorgung, Lehre und Wissenschaft.

Nachteile. Abhängigkeit von Studierenden. Zusätzlicher räumlicher Bedarf. Längere Präsenzzeit der Patienten in der Praxis am Untersuchungstag. Weiterversorgung insbesondere im Treat-to-Target-Konzept nicht gesichert.

Kapazität. Etwa 10 Patienten/Woche, insgesamt ca. 350/Jahr.

Evaluationsergebnisse. In der Patientenevaluation wurde die Kompetenz der Studierenden annähernd so gut beurteilt wie die des Rheumatologen, lediglich die Wartezeit schnitt nicht so gut ab. Die Sensitivität der Studierenden für eine entzündlich-rheumatische Erkrankung lag bei über 75 % und die Spezifität über 60 %. Sie konnten im Verlauf weiter gesteigert werden auf über 80 %. Die mediane Symptombdauer der rheumatoiden Arthritis bei Erstvorstellung konnte auf 7 Wochen gesenkt werden, zwei Drittel der Erkrankten hatten eine Beschwerdedauer von weniger als 3 Monaten.

Fazit. D-KUR ist eine etablierte und auch für andere akademische Lehrkliniken/Praxen vorbildhafte Möglichkeit, Versorgung und Lehre zu vereinen, zum Vorteil von Patienten und Studierenden.

Heidelsberger Screening-sprechstunde (SCREENED-Projekt): Sektion Rheumatologie der Medizinischen Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

**Dr. med. K. Benesova,
Prof. Dr. med. H.-M. Lorenz, V. Lion**

Projektziele. Primäres Ziel ist die Umorganisation bestehender Kapazitäten, um frühen Zugang zur fachrheumatologischen Erstabklärung zu gewährleisten. Darüber hinaus wurde die Kommunikation mit Patienten und Zuweisern durch standardisierte, transparente Bearbeitungsabläufe optimiert. Die Evaluation der Screeningsprechstunde unter medizinischen, organisatorischen, ökonomischen und versorgungstechnischen Aspekten soll weitere Ansätze zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität liefern.

Projektlauf. Die Screeningsprechstunde ist als Modellprojekt seit 02/2016 in der Sektion Rheumatologie am Universitätsklinikum Heidelberg etabliert, seit 02/2018 wurden die Abläufe im Rahmen der SCREENED-Studie überarbeitet und wissenschaftlich begleitet. Bei allen Termingesuchen von Neupatienten oder Zuweisern bei (Verdacht auf) entzündlich-rheumatische Erkrankung

in der rheumatologischen Ambulanz erfolgt vorab eine Sichtung der Unterlagen (vom Patienten selbst ausgefüllter ausführlicher Anamnesefragebogen, relevante Vorbefunde inklusive Laborwerte) durch einen erfahrenen Rheumatologen, der das weitere Procedere festlegt: Je nach Symptomatik und Patientenmerkmalen wird ein Termin in der Screening- oder Routinesprechstunde zugewiesen oder eine stationäre Einweisung empfohlen.

Die rheumatologische Erstabklärung erfolgt bevorzugt in der Screeningsprechstunde (ca. 20–30 min pro Termin): Patienten ohne bisherige rheumatologische Diagnose werden anhand der Unterlagen sowie gezielter Anamnese und Untersuchung von einem erfahrenen internistischen Rheumatologen beurteilt. Zusätzliche Diagnostik erfolgt nur bei besonderer Dringlichkeit. Sofern erforderlich, wird noch in der Sprechstunde eine Therapie eingeleitet. Die Routinesprechstunde (ca. 30–60 min pro Termin) ist regelhaft mit zusätzlicher Diagnostik verbunden und richtet sich an Patienten mit bereits bekannter rheumatologischer Diagnose oder aber Neupatienten mit komplexer Symptomatik, schwerer Krankheit und/oder Begleiterkrankungen. Eine gezielte Anmeldung des Patienten oder Zuweisers für eine bestimmte Sprechstunde ist nicht möglich. Der Patient wird nach der Sichtung der Unterlagen über das Vorgehen schriftlich informiert. In begründeten Fällen (u. a. bereits bestehende rheumatologische Betreuung, wohnortnähere Betreuungsmöglichkeiten oder Erkrankungen, deren Betreuung anderen Fachdisziplinen obliegt) wird ein Termingesuch abgelehnt.

Vorteile. Durch die Sichtung des ausführlichen Anamnesefragebogens und der Vorunterlagen durch einen Arzt sind die Raten an Fehlzusweisungen niedrig und ein fokussierter Sprechstundenablauf ist möglich; damit werden zusätzliche Kapazitäten eingespart. Darüber hinaus ist eine Filterung nach Dringlichkeit (z. B. aufgrund von „red flags“ oder pathologischen Laborbefunden) möglich.

Nachteile. Die Selektionsentscheidungen erfolgen ausschließlich durch einen internistischen Rheumatologen und ver-

brauchen somit zusätzliche ärztliche Ressourcen.

Kapazität. Im Zeitraum 02/2018–01/2019: *Vorscreening:* Ø 98 Unterlagen/Monat. *Screeningsprechstunde:* 10 bis 12 Patienten/Woche, insgesamt ca. 400/Jahr.

Evaluationsergebnisse. In der ersten Phase der Screeningsprechstunde (02/2016–01/2018) wurden an 146 Terminen (à 3 h) insgesamt 832 Patienten behandelt, davon 671 ohne eine rheumatologische Vordiagnose. Bei 320 (47,7%) dieser Patienten wurde dabei die Verdachtsdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung gestellt. Bei 199 von 226 (88,1%) Patienten, die im Verlauf nach der Screeningsprechstunde erneut vorstellig wurden, konnte die Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung validiert werden.

Im Rahmen des Vorscreenings in der zweiten Phase (02/2018–01/2019) wurden von fast 1200 gesichteten Unterlagen 37,2% der Screeningsprechstunde und 21,4% der Routinesprechstunde zugewiesen; 1,8% der Patienten wurde eine stationäre Abklärung empfohlen; 35,5% der Anfragen wurden abgelehnt, und 4,1% konnten wegen ausstehender Unterlagen nicht abschließend bearbeitet werden.

Die Screeningsprechstunde verkürzt die Konsultationsdauer auf ca. die Hälfte der zuvor üblichen Neuvorstellung in der Routinesprechstunde. Dadurch konnte die Wartezeit auf einen Termin für Neupatienten von zuvor 6 Monaten auf initial 3 Wochen, im weiteren Verlauf durch Erreichen der Kapazitätsgrenze auf 1 bis 12 Wochen je nach Dringlichkeit verkürzt werden. Weitere Datenauswertungen (u. a. der Remissionsraten) erfolgen zur Nutzenbewertung der Screeningsprechstunde.

Fazit. Durch standardisierte, fragebogenbasierte Bearbeitungsabläufe, transparente Zugangswege und Selektionsentscheidungen sowie zielgerichteten Ablauf der Screeningsprechstunde konnten die Sprechstundenressourcen hin zu deutlich kürzeren Wartezeiten auf eine rheumatologische Erstabklärung optimiert werden. Die in der Screeningsprech-

stunde gestellte Verdachtsdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung konnte in der Mehrheit der Fälle im weiteren Verlauf validiert werden.

Triagesprechstunde für entzündlich-rheumatische Krankheitsbilder im Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. J. Braun, PD Dr. X. Baraliakos

Projektziele. Für alle Patienten, deren Ärzte eine entzündlich-rheumatische Ursache von Beschwerden vermuten, steht innerhalb von <4 Wochen ein „Sichtungstermin“ zur Verfügung.

Projektlauf. Im Rahmen der telefonischen Kontaktaufnahme mit den Patienten erfragt eine rheumatologische Fachassistentin (RFA) bzw. eine erfahrene Krankenpflegekraft zunächst systematisch vorher ausgewählte und definierte Symptome, die auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung hindeuten könnten. Anschließend wird ein Termin innerhalb von 4 Wochen nach dem Telefonat vergeben. Der Patient wird beim Termin ca. 10 min von einem Arzt mit Facharztstandard, in der Regel ein Rheumatologe, gesehen und befragt. Gegebenenfalls erfolgt eine orientierende klinische Untersuchung, mitgebrachte Laborergebnisse oder bildgebende Diagnostik werden gesichtet. Anschließend wird dem Patienten dann entweder eine kurzfristige stationäre Aufnahme zur zügigen Abklärung und Therapie vorgeschlagen, eine weitere Behandlung durch einen niedergelassenen Rheumatologen oder einen anderen Facharzt empfohlen oder eine Rücküberweisung zum Zuweiser bei fehlendem Anhalt für eine entzündliche Erkrankung organisiert. Der Patient erhält einen vorgefertigten Kurzbrief, auf dem die Verdachtsdiagnose steht und eine der oben genannten Weiterbetreuungsmöglichkeiten aufgeführt ist.

Vorteile. Durch das Vorgespräch der RFA mit dem Patienten kann man die Dringlichkeit der Symptome abschätzen und festlegen, wie schnell innerhalb der

vorgegebenen 4 Wochen der Patient gesehen werden muss. Die durch diese Abfrage erhaltenen Informationen sollen dem Triage-Arzt bei der zu treffenden Entscheidung bzw. Empfehlung helfen. Außerdem verkürzt sich möglicherweise die Zeit bis zur stationären Aufnahme bei entsprechender Indikation. Schlussendlich bekommen durch die Kurzvorstellung auch die Patienten schneller eine Information, bei denen eine dringende oder überhaupt eine rheumatologische Abklärung nicht notwendig ist. Dadurch werden auch unnötige Wartezeiten auf einen solchen Termin vermieden und mehr Untersuchungszeiten für Patienten mit möglichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verfügbar gemacht.

Nachteile. Es gibt wahrscheinlich Fälle, die auch von erfahrenen Ärzten nicht innerhalb von 10 min korrekt eingeschätzt werden – v. a. wenn viele externe Befunde mitgebracht werden. Es besteht damit eine gewisse Gefahr der Über- oder Unterschätzung der Symptome von Patienten.

Kapazität. Durchschnittlich 12 bis 15 Patienten/Tag in der Triage.

Evaluationsergebnisse. Die Wartezeit der Patienten bis zur Vorstellung bei einem erfahrenen rheumatologisch tätigen Arzt verkürzt sich auf 4 Wochen. Folglich verkürzt sich bei entsprechender Indikation auch die Zeit bis zu einer stationären Aufnahme. Die endgültigen Ergebnisse unserer Triagemethode werden zurzeit ausgewertet.

Fazit. Eine Sichtung ist definitionsgemäß keine fachärztliche Sprechstunde und kann und will eine solche nicht ersetzen. Die Vorbereitung und Etablierung einer Triage/Sichtung ist jedoch ein nützliches Instrument, um einen schnellen Zugang zur richtigen Diagnose und bei entsprechender Indikation zur anti-rheumatischen Therapie zu erreichen.

Mannheimer Frühsprechstunde mittels „Triage“ per Fragebogen: Sektion Rheumatologie der V. Medizinischen Klinik, Universitätsklinikum Mannheim

Dr. med. J. Leipe

Projektziele. Ein generelles Ziel ist die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Region durch eine an die Dringlichkeit zeitlich angepasste internistisch-rheumatologische Erstvorstellung. Hierbei sollen Patienten mit früher rheumatoider Arthritis innerhalb des „window of opportunity“, aber auch andere potenziell mit Destruktionen einhergehende Arthritiden schnell sowie Kollagenosen und Vaskulitiden mit potenziell organbedrohlichen Manifestationen notfallmäßig evaluiert werden. Zudem soll gemäß den Kriterien einer Hochschulambulanz eine ambulante Betreuung von Personen erfolgen, die wegen Art, Schwere oder Komplexität ihrer Erkrankung einer Untersuchung oder Behandlung durch die Hochschulambulanz bedürfen, neben Aspekten der Forschung (klinisch, grundlagenwissenschaftlich) und Lehre.

Projekttablauf. Aufgrund begrenzter Kapazitäten sowie Kriterien der Hochschulambulanz (§ 117 SGB [Sozialgesetzbuch] V) besteht grundsätzlich die Notwendigkeit einer Triage mit den Kategorien 1. dringliche Terminvergabe (<1 bis 2 Wochen), 2. Terminvergabe: nächster freier Termin (Stand 12/2018: 2,7 Monate) oder 3. Nichtentsprechen des Termingesuches. Nach Terminanfrage via Online-Formular auf der Website des Klinikums (in der Regel durch Patienten) erfolgt standardmäßig die Aufforderung, einen Patientenanamnesebogen auszufüllen. Nach Eingang des ausgefüllten Bogens wird eine erste rheumatologische Bewertung vorgenommen mit der Entscheidung bezüglich einer Terminvergabe, entweder allein basierend auf der Patientenanamnese (falls ausreichend für die Bewertung), oder es wird eine erneute standardisierte Anfrage je nach Leitsymptomen bezüglich einer zeitnahen Beibringung von

Laboruntersuchungen, ggf. muskuloskeletaler Bildgebung und ggf. Vorbefunden versendet. Letzteres Szenario stellt die Regel dar. Spätestens nach Eingang dieser Information erfolgt die Triage mit Entscheidung über die zeitlich differenzierte Vergabe eines Termins oder Ablehnung.

Vorteile. Der strukturierte, standardisierte, elektronische, zum Teil automatisierte Ablauf resultiert insgesamt in einer Einsparung personeller Ressourcen in Vorbereitung auf einen potenziellen Termin (z. B. keine zeitaufwendigen ärztlichen Telefongespräche). Weiterhin stehen durch das Screening bereits im Vorfeld eines potenziellen Erstvorstellungstermins wichtige Information (Anamnese, Labor, ggf. Bildgebung) zur Verfügung. Weiterhin besteht eine Flexibilität in der Triage von Termingesuchen, angepasst an personelle Ressourcen und Hochschulambulanz-assoziierte Erfordernisse.

Nachteile. Die „Triage“ ist mit einem zeitlichen Aufwand für Sichtung und Bewertung von Screeningbögen, in der Regel Laboruntersuchungen, ggf. Bildgebung und Vorbefunden verbunden und erfordert daher ärztliche Ressourcen.

Evaluationsergebnisse. Die „Triage“ verkürzt die Wartezeit der Patienten, die einen dringlichen Termin bekommen, um ca. 2 bis 3 Monate. Vorläufige Auswertungen zeigen, dass der Anteil an Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unter den Patienten mit dringlichem Termin bei ca. 70 % liegt.

Fazit. Eine für die Frühsprechstunde angewandte Triage in der Vergabe von Terminen, basierend auf Anamnese, Labor und ggf. Bildgebung, scheint zu einer an die zeitliche Dringlichkeit angepassten Erstvorstellung zu führen.

Überregionale und multi-zentrische Initiativen

Rheuma Rapid (RR) mit Ampelprinzip nach Kurzvorstellung: Rheumatologie Alb-Donau Klinikum Langenau, Rheumatologische Facharztpraxen in Tübingen und Traunstein

Dr. med. S. Briem, Dr. med. E. Tiessen, Dr. med. F. Haas, PD Dr. med. M. Rihl

Projektziele. Etablierung einer niedrigschwelligen, standardisierten Triagesprechstunde für möglichst viele Patienten mit dem Verdacht auf eine Früharthritiden, um diese schnell einer adäquaten Therapie zuzuführen. Reduktion der meist mehrmonatigen Wartezeiten für einen fachärztlich-rheumatologischen Termin.

Projekttablauf. Festgelegte Projektdauer von 2,5 Monaten (Herbst/Winter 2016/2017). Anschreiben von Hausärzten der Umgebung mit Ankündigung einer einfach zugänglichen Triagesprechstunde für Patienten mit rheumatischen Beschwerden seit mindestens 6 Wochen bis maximal 3 Monaten. Ablauf der Sprechstunde: gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung, Eingruppierung des Patienten idealerweise innerhalb von 5 min mittels eines Ampelsystems:

- grün = dringender Verdacht auf entzündlich-rheumatische Erkrankung → neuer Termin in der allgemeinen Rheumasprechstunde in <4 Wochen;
- gelb = keine sichere Diagnose → Termin in <3 Monaten;
- rot = rheumatische Grunderkrankung unwahrscheinlich → zurück an Zuweiser, ggf. Wiedervorstellung in 3 bis 6 Monaten.

Vorteile. Kürzere Wartezeit auf den Termin, frühe/re Diagnosestellung und Therapiebeginn, Steigerung der Effizienz, Verbesserung der Versorgung und Zufriedenheit der Zuweiser.

Nachteile. Zuweisung durch Hausärzte oft unselektiv, fehlende Vorbefunde, Pati-

entenerwartungen wurden teilweise enttäuscht.

Evaluationsergebnisse. Von 18 der im Klinikum gesehenen Patienten hatte nur 1 Patient eine frühe rheumatoide Arthritis. Bei lediglich 4/18 Patienten konnte (im Verlauf) überhaupt eine rheumatologische Grunderkrankung diagnostiziert werden. Bei zwei Drittel der Patienten bestanden die Beschwerden zudem deutlich länger als 3 Monate.

In den Praxen ergab sich ein ähnliches Bild: Während in Tübingen immerhin ca. 30% (von ca. 100 Patienten) eine rheumatische Grunderkrankung boten, waren dies in Traunstein nur 14/146 (9%).

Fazit. Prinzipiell hat uns das Konzept einer fachgerechten Triage überzeugt, jedoch ist die Inanspruchnahme rheumatologisch-fachärztlicher Kapazität durch nicht-rheumatologische Patienten in einer derart hohen Quote (70–91%) im Hinblick auf den Versorgungsauftrag Rheumakrankter nicht akzeptabel. Dieses Problem ist aber eher der tatsächlichen Nutzung und nicht dem Konzept anzulasten: Wesentlich ist die Zuweisungsqualität der Hausärzte. Trotz schriftlicher Instruktion wurden viele Patienten mit teilweise jahrelang bestehenden Beschwerden vorgestellt, die in keinem nachvollziehbaren Verdacht standen, eine Früharthritis zu haben, aber auf diesem Wege einem Rheumatologen zugeführt werden sollten. Da die rein quantitative Versorgung mit rheumatologischen Fachärzten nur schwer beeinflussbar ist, muss der Hauptansatzpunkt sein, noch mehr Aufklärungsarbeit bei den Primärversorgern zu leisten.

Die „Trefferquote“ der Rheuma Rapid-Sprechstunde war für rheumatische Erkrankungen in der Tübinger Praxis identisch mit derjenigen der bisher fragebogenbasierten Patientenauswahl bei jetzt allerdings kürzerer Zeit im Arzt-Patienten-Kontakt (12 Neupatienten in 1 h vs. ansonsten üblichen 4 h). Rheuma Rapid war aus dortiger Sicht effizienter und ist deswegen in dieser Praxis im Gegensatz zu den anderen Standorten als Screening-tool beibehalten worden.

Bezüglich der Durchführung war es schwierig, insbesondere bei als „gelb“ kategorisierten Patienten das „Rapid“-Konzept einzuhalten (5 min). Die Patienten erwarteten in der Regel schon bei Erstvorstellung eine konkrete Diagnose, die nur durch längere Konsultationszeit und zeitaufwendige Untersuchungen, wie z. B. zusätzliche Gelenksonographien oder andere bildgebende Verfahren, leistbar war. Auch das illustriert, wie wichtig konkrete Informationen zum Ablauf und Nutzen einer Früharthritissprechstunde für alle Beteiligten im Vorfeld sind.

RhePort.de – ein Internet-basiertes, im Netzwerk organisiertes Priorisierungstool mit automatisierter Terminvergabe und integrierter Datenbank

Dr. med. P. Bartz-Bazzanella

Projektziele. Durch Einsatz intelligenter, Algorithmus-basierter Identifizierung von potenziell entzündlich-rheumatisch Erkrankten über eine eigens entwickelte Internetplattform soll die Zuweisung rheumatologischer Patienten optimiert werden. Durch diagnosebezogene Behandlungsdaten und standardisierte Dokumentation in einer Datenbank werden wertvolle Informationen zur Versorgungsrealität und zum Outcome gesammelt und stehen einer späteren Evaluation zur Verfügung.

Projektlauf. RhePort.de ist ein frei zugängliches medizinisches Web-Portal, entwickelt aus einem Förderprojekt des Landes Nordrhein-Westfalen (NRW) von Mitgliedern des Netzwerks Aachener Rheumatologen und MUL-Systems GmbH als IT-Partner (heute QINUM GmbH, Köln). Mithilfe eines umfangreichen Online-Fragebogens, der neben genderspezifischen Merkmalen auch Bildelemente verwendet, können Menschen mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten, die zuvor noch nicht bei einem Rheumatologen waren, identifiziert und frühzeitig einer Untersuchung beim Spezialisten zugeführt werden. Dabei erfasst der Fragebogen nicht nur die frühe Arthritis, sondern prinzipiell alle entzündlich-rheumatischen Krankheiten.

Nach einem komplexen Algorithmus wird der Gesamtscore einer von 4 Kategorien zugeordnet: A) hochentzündlich, B) entzündlich, C) möglicherweise entzündlich/unklar und D) nicht entzündlich-rheumatisch. Basierend auf dieser Einstufung, erfolgt programmgesteuert eine automatisierte, zeitnahe Terminvermittlung bei einem Rheumatologen des Netzwerkes unter Berücksichtigung der mutmaßlichen Dringlichkeit (Kategorie A: 3 bis <7 Tage, B: 1 bis 2 Wochen, C: 3 bis 6 Wochen) und des Wohnortes nach Postleitzahl. Hierzu stellen die kooperierenden Rheumatologen RhePort Zeitkontingente zur Verfügung, auf die das Terminservicesystem automatisiert zugreifen kann. Recall- und Stornierungsfunktionen zum angebotenen Termin sind ebenfalls implementiert.

Daneben bietet RhePort auch eine priorisierende Anmeldefunktion für Primärversorger (nach einmaliger Registrierung mittels Betriebsstättennummer). Unter Angabe einer Verdachtsdiagnose und mittels Kurzfragebogen können so Patienten von ihrem behandelnden Arzt direkt ins Netzwerk vermittelt werden. Außerdem bietet RhePort allgemeinverständliche (Patienten-)Informationen über rheumatische Erkrankungen.

Ein Notfallmanagement bei akuten Schüben oder akuten Krankheits-/Therapiefolgen für bereits über RhePort erfasste Patienten wurde vorbereitet, bisher allerdings noch nicht eingesetzt.

Vorteile. RhePort kann zu einem umfassenden Steuerungs- und Behandlungssystem ausgebaut werden. Als selbstlernendes System wird eine stetige Verbesserung des „case-finding“ entzündlich-rheumatischer Erkrankungen erreicht werden. RhePort hat Modellcharakter für intelligente Priorisierungslösungen bei immer knapper werdenden Ressourcen aufgrund seines Web-basierten Ansatzes, der vielfältigen Anbindungsmöglichkeiten, der modernen Programmierung (auch für Smartphones nutzbar), der hinterlegten Datenbankstrukturen (Fusion mit DNR 4.0 zu Rheuma-Datennetzwerk-RhePort – RhadaR, Planneg, Deutschland), eines integrierten Notfallmanagements und des Infor-

mationsangebots für Betroffene und Primärversorger. Dieses hohe Maß an Integration bietet bundesweit derzeit keines der bekannten Projekte.

Nachteile. Das RhePort-System steht aktuell nur in deutscher Sprache zur Verfügung. In der aktuellen Version ist die Angabe von Entzündungsparametern noch nicht obligatorisch. Es ist zu erwarten, dass ihre regelhafte Einbeziehung in den Score die Spezifität verbessern wird. Es gibt noch keine regelhafte Reevaluation primär abgewiesener Anfragen.

Kapazität. In der rheumatologischen Ermächtigungsambulanz des Rhein-Maas-Klinikums (RMK) in Würselen werden insgesamt ca. 13 bis 16 Neupatienten wöchentlich behandelt.

Evaluationsergebnisse. Die konstante Inanspruchnahme des Systems RhePort.de durch Betroffene und Primärversorger seit 02/2015 (140 registrierte Ärzte, >29.300 Nutzer, >4800 registrierte Anwender, 2950 vermittelte Untersuchungstermine – Stand 03/2019) ohne direkte Bewerbung spricht für die Akzeptanz aufseiten der Betroffenen und der Primärversorger und die Notwendigkeit, neben den etablierten Strukturen im Gesundheitssystem inklusive Terminservicestellen diesen Weg zur Verbesserung der Patientenversorgung anzubieten. In einer ersten Evaluation kam es nach abgeschlossenem Fragebogen ($n=273$) in 24% zu einer Terminvergabe. Unter Verwendung der aktuellen Score-Grenzen beträgt die Sensitivität für eine entzündliche Erkrankung 89%, die Spezifität 28%. Bei hohem Score (Kategorie A) haben 2 von 3 Patienten eine entzündliche Rheumaerkrankung, in den Kategorien B und C einer von 3 Untersuchten.

Fazit. RhePort.de kann somit einen wesentlichen Beitrag leisten, die Versorgung Rheumakrankter zeitnah und qualitativ hochwertig zu verbessern und dabei erheblich Personalressourcen einzusparen. RhePort ist innovativ, sektorenübergreifend einsetzbar und birgt aufgrund seines modularen Charakters ein enormes Potenzial für weiteren Ausbau und Ko-

operationen. Die integrierte Datenbank wird zukünftig wertvolle Informationen zum Krankheitsverlauf und Outcome unter Alltagsbedingungen liefern. RhePort stellt damit eine relevante strukturelle und qualitative Verbesserung in der Versorgung Rheumakrankter dar. Auch eine Kombination mit anderen Triagesystemen ist problemlos möglich.

Rheuma-VOR mit Nutzung von Screeningbögen über die Primärversorger

Univ.-Prof. Dr. med. A. Schwarting, M. Dreher, Prof. Dr. med. T. Witte, Prof. Dr. med. G. Assmann, Dr. K. Hoepfer, Prof. Dr. med. R. Schmidt

Projektziele. Rheuma-VOR ist eine Proof-of-Concept-Netzwerkstudie für die Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation. Die prospektive Studie hat das Ziel, in den Bundesländern Rheinland-Pfalz, Niedersachsen und Saarland Strukturen und Behandlungsangebote für Rheumapatienten aufzubauen, um die Erkrankungsbilder der rheumatoïden Arthritis, der Psoriasisarthritis und der Spondylarthritis bei den betroffenen Menschen früher zu diagnostizieren und zu therapieren. Der Fokus liegt zum einen auf dem Anteil von Fällen mit tatsächlicher Indikation für eine unverzügliche Facharztüberweisung und zum anderen auf 12 weiteren Endpunkten, wie z. B. Zeitdauer des Erstkontakts beim Primärversorger bis zur Diagnosestellung, medikamentöse Therapie sowie direkte und indirekte Krankheitskosten.

Projektlauf. Insgesamt kooperieren die Universitätsmedizin Mainz, die Medizinische Hochschule Hannover, das Rheumazentrum Niedersachsen, das Rheumazentrum Saarland des Universitätsklinikums des Saarlandes, das ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, die niedergelassenen rheumatologischen Spezialisten, die Hausärzteverbände und Kassenärztlichen Vereinigungen sowie die 3 Landesverbände der Deutschen Rheuma-Liga e. V. und der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew e. V., um die ca. 13 Mio. Einwohner zu erreichen.

Primärversorger erhalten Zugang zu Screeningbögen, um eine mögliche Verdachtsdiagnose der 3 Erkrankungsbilder zu dokumentieren. Diese werden in der bundeslandspezifischen Koordinationsstelle von einem interdisziplinären Team gesichtet, und der Patient wird bei manifester Verdacht schnellstmöglich an einen der am Rheuma-VOR-Netzwerk teilnehmenden rheumatologischen Spezialisten weitervermittelt. Dieser bestätigt oder verwirft die Diagnose. Bei einer diagnostizierten rheumatischen Erkrankung erhalten die Ärzte und Patienten Fragebögen zu den Bereichen Soziodemografie, Lebensqualität, Funktionalität, Medikation, Diagnose, Wohlbefinden und depressive Symptomatik, um die sekundären Endpunkte zu überprüfen. Die Fragebögen werden nach einem 12-monatigen Follow-up erneut ausgefüllt und mit einer gematchten Referenzgruppe des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) abgeglichen [18].

Kapazität. 120 Patienten/Woche.

Vorteile. Die Wartezeit der Patienten und Patientinnen auf den Termin wird verkürzt, die Ressource „Rheumatologe“ durch die Vorselektion effizient genutzt. Die Rheuma-VOR-Struktur ist adaptierbar, variabel und erweiterbar. Andere Zugänge, wie beispielsweise eine mobiltelefonbasierte Screening-App, können implementiert werden. Zudem kann, wie in Rheinland-Pfalz als Pilot erprobt, eine 15-minütige Sichtungssprechstunde als zusätzlicher Schritt zwischengeschaltet werden oder der Stellenwert der Delegation an rheumatologische Fachassistenten/Innen (Teilprojekt in Niedersachsen) evaluiert werden. Weitere rheumatologische Erkrankungsbilder können ergänzt werden. Die Studie wird extern durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik am Universitätsklinikum Freiburg und das Zentrum für gesundheitsökonomische Forschung der Leibniz-Universität Hannover (CHERH) evaluiert und liefert somit Ergebnisse, die auf weitere Bundesländer, aber auch andere Krankheitsbilder mit Versorgungsdefiziten übertragen werden können.

Nachteile. Ein fachlicher Schulungsbedarf für die Primärversorger ist ersichtlich. Der zeitliche Benefit ist bei notwendiger Nachforderung aufgrund unsachgemäßer Zuweisung und fehlender Vorbefunde schnell verloren. Die Studie bezieht sich aktuell nur auf die 3 häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Vorläufige Evaluationsergebnisse (28.02.2019). In Rheinland-Pfalz, im Saarland und in Niedersachsen wurden mittlerweile fast 2750 Verdachtsdiagnosen von 1191 unterschiedlichen Zuweisern gemeldet. Insgesamt wurden 1582 Patienten durch die 3 Koordinationszentralen zu einem der 49 teilnehmenden rheumatologischen Spezialisten überwiesen. Bei 526 Patienten wurde eine der 3 Erkrankungen diagnostiziert. Rund 45 Patienten haben bereits den Follow-up-Termin nach 1 Jahr wahrgenommen. Im Zuge der Sichtungssprechstunden wurden bis dato 182 Patienten gesichtet. Die Patienten warten durchschnittlich 41 Tage von der Verdachtsdiagnose bis zur verworfenen oder bestätigten rheumatologischen Diagnose. Die externen Evaluationsergebnisse werden Ende 2020 erwartet.

Fazit. Bei erfolgreicher Evaluation der Rheuma-VOR-Studie ist geplant, das Rheuma-VOR-Modell auf weitere Bundesländer auszudehnen. Die geografischen und strukturellen Rahmenbedingungen sind auf Basis der Regionalen Kooperativen Rheumazentren bereits vorhanden.

Der Aufbau von Rheuma-VOR wird aus Mitteln des Innovationsfonds über 3 Jahre gefördert. Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss fördert in den Jahren 2016 bis 2019 neue Versorgungsformen, die über die bisherige Regelversorgung hinausgehen und diese nachhaltig verbessern.

www.rheuma-vor.de (Förderkennzeichen: 01NVF16029)

Literatur. [15, 18, 21]

Diskussion

Unter dem maßgeblichen Einfluss der lokalen Strukturen und des örtlichen Versorgungsauftrages sind in Deutschland sehr unterschiedliche Frühsprechstundenmodelle entstanden, die durch entsprechendes Engagement der beteiligten Versorgungsanbieter alle zu funktionieren scheinen. Daher sollte eine Ist- und Soll-Analyse der erste Schritt in der Konzeption einer Früh-/Screeningsprechstunde sein. Dabei müssen unter anderem bestehende Kapazitäten, einsetzbare Personalstrukturen, zur Verfügung stehende Räumlichkeiten, das Angebot diagnostischer Maßnahmen, vorhandene finanzielle Ressourcen, Stärken und Schwächen der bisherigen Organisationsstrukturen sowie die Größe und Besonderheiten des Einzugsgebiets berücksichtigt werden.

» Mögliches Ziel ist neben der Verkürzung der Wartezeit die Lösung des Triageproblems

Bei der weiteren Planung wird dann im Vorfeld festgelegt, welche Zielsetzungen die Früh-/Screeningsprechstunde und die damit verbundenen Maßnahmen verfolgen sollen: Mögliches Ziel ist neben der Verkürzung der Wartezeit auf eine rheumatologische Erstabklärung und -therapie die Lösung des Triageproblems, d. h. die rationale Einstufung der Patienten nach Dringlichkeit und Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung. Zusätzliche Verfügbarkeit stationärer Betten am Standort ermöglicht auch die Optimierung der Vorselektion geeigneter Patienten für eine stationäre Abklärung als eine Zielsetzung. Bedeutsam bezüglich der Umsetzung sind zudem individuelle Besonderheiten des jeweiligen Standorts. Hierbei spielen zum Teil auch spezielle Versorgungs-, Lehr- und wissenschaftliche Aufträge sowie wirtschaftliche Aspekte wie die adäquate Vergütung der erbrachten Leistungen eine Rolle.

Beachtenswerte Punkte sowie die Vor- und Nachteile, aber auch mögliche Kritikpunkte an den verschiedenen Modellen wurden von den Autoren in den jeweiligen Texten aufgeführt. Diese Übersicht über die verschiedenen Initiativen soll jedoch nicht der Effizienz- und Effektivitätsbewertung der einzelnen Modelle und Organisationsformen dienen, da entsprechende hierfür erforderliche Qualitätsindikatoren bislang nicht definiert wurden.

Die hier vorgestellten Modelle stammen von (Universitäts-)Klinik-gebundenen rheumatologischen Versorgern oder überregionalen Initiativen wie RhePort und Rheuma Rapid, die Initiativen eines Netzwerks niedergelassener Rheumatologen mit einer Klinikambulanz darstellen. RhePort wird aktuell modellhaft für einen Teil der Erstvorstellungen weiterhin genutzt. Rheuma-VOR hat sich aus dem vorherigen rheinland-pfälzischen Netzwerkprojekt ADAPTERA entwickelt und wurde auf drei Bundesländer und drei Erkrankungsbilder ausgeweitet.

Keines dieser Modelle kann wahrscheinlich, obwohl es an dem jeweiligen Standort gut funktioniert, ohne Änderung einfach von einem anderen Standort übernommen werden. Trotzdem bieten die Modelle wertvolle Anregungen auch für andere Regionen, in denen Frühsprechstunden implementiert werden sollen.

Organisatorische Aspekte

Die Personalstrukturen, d. h. die Anzahl und Zusammensetzung des ärztlichen und auch des nichtärztlichen Personals des jeweiligen Standorts geben den Spielraum bezüglich Kapazität und Gestaltung der Früh-/Screeningsprechstunde vor. So konnte in einigen Standorten die ärztliche Arbeitszeit als die knappste und zugleich teuerste Ressource erfolgreich eingespart werden, indem nichtärztliches Personal aktiv in die Vorbereitung und Gestaltung der Sprechstunden eingebunden wurde. Wegbereitend für die Delegation an nichtärztliches Personal ist die durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vorangetriebene Professionalisierung der medizinischen Assistenzberufe durch die

Zusatzweiterbildung zur rheumatologischen Fachassistenz (RFA). So wurde an einigen Standorten die Telefontriage nach einem vorgegebenen Algorithmus (Standort Altötting-Burghausen), Voranamneseerhebung (Standort Altötting-Burghausen) oder Ablauforganisation (Standorte Berlin-Buch, Langenau) an RFAs delegiert. Durch die geplante, dann von der Bundesärztekammer anerkannte Erweiterung des RFA-Curriculums mit RFA Plus ab September 2019 sind weitere Weichen für die Einbindung der RFA in die Ablauforganisation gestellt worden.

» Wegbereitend für die Delegation ist die Professionalisierung der medizinischen Assistenzberufe durch die DGRh

Ein besonderer Weg wurde am Standort Düsseldorf eingeschlagen, indem Medizinstudenten an der Durchführung der Sprechstunde beteiligt wurden und damit nicht nur dem Versorgungs-, sondern auch dem Lehrauftrag Rechnung getragen wird.

Wenn in der Früh-/Screeningsprechstunde aber auch die Diagnosestellung und die Entscheidung über die Therapie eingeschlossen werden, handelt es sich um nicht delegierbare Leistungen des Arztes, bei denen eine Delegation an nichtärztliches Personal nicht möglich ist. Da der delegierende Arzt immer die Verantwortung für die angemessene Durchführung der delegierten Tätigkeit trägt, muss bezüglich der Auswahl-, Anleitungs- und Überwachungspflicht der delegierten Leistung zudem eine sorgfältige Dokumentation erfolgen (§ 28 Abs. 1 Satz 3 SGB V [14]). Die Besonderheit bei Rheuma-VOR ist ein 2-stufiges Vorscreening: Der Primärversorger leitet zunächst einen anhand der Verdachtsdiagnose ausgefüllten erkrankungsspezifischen Screeningbogen an eine der Koordinationszentralen zur Beurteilung durch einen rheumatologischen Facharzt weiter, bevor der Patient bei bestätigtem Verdacht zu einem der teilnehmenden rheumatologischen Spezialisten überwiesen wird.

Vorscreeningmaßnahmen und terminbasierte Sprechstunden bringen im Gegensatz zur offenen (Run-in-)Sprechstunde einen deutlich größeren administrativen Aufwand mit sich, der zusätzliche Personalressourcen bindet. Dabei ermöglichen sie aber eine größere Planungssicherheit der Sprechstundenbelegung, während bei offenen Sprechstunden der Patientenstrom und die Sprechstundenauslastung schlecht vorhersehbar sind. Soll ein terminbasiertes Modell umgesetzt werden, ist darüber hinaus zu entscheiden, ob Terminanfragen primär durch die Patienten oder die Zuweiser gestellt werden. Auch ein kombiniertes System (Standorte Altötting-Burghausen, Bad Pyrmont) ist möglich. Außerdem gilt es festzulegen, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit ein Termin vergeben wird: So kann nicht nur das Vorliegen eines ausgefüllten Anamnesefragebogens (Standort Heidelberg, Mannheim), sondern auch die Vorlage geforderter diagnostischer Befunde Voraussetzung für die Terminvergabe sein (Standort Langenau). Die Rheuma-VOR-Koordinationszentralen sind eine geeignete und relevante Schnittstelle im Versorgungspfad und nehmen die Funktion eines wichtigen Ansprechpartners zwischen den Patienten, den zuweisenden Fachärzten und der rheumatologischen Expertise ein. RhePort bietet bislang als einziges System ein vollautomatisiertes Priorisierungs- und Terminierungstool, wodurch erheblich Personalressourcen eingespart werden. Integrierte Recall-Funktionen minimieren zudem Terminausfälle durch Nichterscheinen der Patienten.

Ein häufig angeführter Kritikpunkt an Früh-/Screeningsprechstundenmodellen ist die kurze Konsultationsdauer: Es ist und bleibt ein Balanceakt, einerseits dem Patienten in seinen Bedürfnissen und Erwartungen an das Arzt-Patienten-Gespräch bei oft hohem Leidensdruck gerecht zu werden, andererseits den Zeitrahmen unter Berücksichtigung der Ressourcenknappheit möglichst einzuhalten und dabei trotzdem eine bestmögliche Sensitivität und Spezifität der Maßnahme zu erreichen. Dabei ist die Rheumatologie eine „sprechende Me-

dizin“: Der überwiegende Teil der Verdachtsdiagnosen fußt auf der Anamnese und der körperlichen Untersuchung, ein geringerer Anteil wird anhand von mehr oder weniger spezifischen Labor- oder bildgebenden Befunden gestellt, diese dienen vielmehr der Ergänzung bzw. Verifizierung der Verdachtsdiagnose und der Aktivitätsbeurteilung. Durch die Nutzung eines ausführlichen Anamnesefragebogens zum Vorscreening oder im Rahmen der Vorstellung (Standorte Berlin-Buch, Düsseldorf, Heidelberg, Mannheim) kann teilweise Abhilfe geschaffen werden, indem die zentralen Symptome des Patienten rasch erfasst werden können, ohne eine komplette Anamnese während der Sprechstunde durchführen zu müssen. Die bei RhePort im Online-Fragebogen gemachten Angaben stehen dem Arzt beim Erstkontakt ebenfalls direkt zur Verfügung. Alternativ kann ein Anamnesefragebogen durch eine RFA zusammen mit dem Patienten als Basis für den Arzt-Patienten-Kontakt vorbereitet werden (Standorte Altötting-Burghausen, Bad Pyrmont, Herne).

Bei der Sprechstundengestaltung kann der Schwerpunkt entweder auf einem standardisierten, durchstrukturierten Ablauf liegen (Standorte Altötting-Burghausen, Berlin-Buch, Düsseldorf), oder diese kann je nach den individuellen Charakteristika, Symptomen und Bedürfnissen des Patienten variiert werden (Standorte Bad Pyrmont, Heidelberg, Herne, Langenau, Mannheim). Ersteres ist weniger zeitintensiv und ermöglicht daher die straffe Versorgung einer größeren Patientenzahl in gleichem Zeitraum. Bislang sind keine Daten verfügbar, inwiefern die Rate an richtigen Diagnosen mit der Dauer des Patientenkontakts korreliert. Generell laufen sowohl fragebogenbasierte Vorscreeningverfahren als auch aufgrund der zeitlichen Restriktion jede Früh-/Screeningsprechstunde Gefahr, Patienten mit eingeschränkter verbaler Ausdrucksweise, beispielsweise aufgrund von Sprachbarrieren, nicht gerecht zu werden.

Die Durchführung diagnostischer Maßnahmen in der Früh-/Screeningsprechstunde wird standortspezifisch

unterschiedlich gehandhabt. Sowohl die regelhafte Beschränkung auf mitgebrachte Befunde ohne Durchführung weiterer Diagnostik (Standorte Bad Kreuznach, Berlin-Buch, Heidelberg, Herne) als auch eine komplette Abklärung mit Labor- und ggf. Ultraschall- und radiologischer Diagnostik vor Ort (Standorte Altötting-Burghausen, Bad Pyrmont, Düsseldorf, Mannheim, Würselen) sind vertreten. Werden diagnostische Befunde vorab angefordert und die Durchführung dem Zuweiser bzw. behandelnden Hausarzt überlassen, wird auch der Patient mit in die Pflicht genommen, an der rechtzeitigen Komplettierung der Diagnostik und in der Folge der Diagnosestellung durch den Rheumatologen mitzuwirken. Die Reaktionen der Zuweiser auf die Verlagerung der ersten Diagnostik, aber auch der Kosten für die diagnostischen Maßnahmen im Vorfeld an sie sind nach Erfahrungen der Zentren sehr gemischt. Kritisch ist hier anzumerken, dass insbesondere die eigenständig vom Zuweiser veranlasste breite Diagnostik bei mitunter geringer Prätestwahrscheinlichkeit zu Überdiagnostik mit hoher Rate v. a. falsch positiver Befunde und hohen Kosten führen kann. Daher sind Empfehlungen an den Zuweiser zu rationaler Diagnostik anhand der Symptomkonstellation des jeweiligen Patienten sinnvoll.

Die Durchführung diagnostischer Maßnahmen vor Ort, das Abwarten der Befunde und ggf. zügige Wiedereinbestellung des Patienten zur Befunderläuterung binden weitere personelle und zeitliche Ressourcen. Allerdings kann die Präzision der Verdachtsdiagnosen bei der Erstvorstellung womöglich durch weitere Diagnostik wie beispielsweise eine orientierende Gelenksonographie erhöht werden. Ein erfahrener Untersucher kann in einer gezielten Ultraschalluntersuchung beispielsweise mit Beschränkung auf wenige Indexgelenke (klinisch im Vordergrund stehende oder empirisch am häufigsten betroffene Gelenke [z. B. US-7-Gelenkscore [3]]) in definierten Schnittebenen in wenigen Minuten aussagekräftige Ergebnisse mit evtl. therapeutischer Konsequenz liefern und eine dem kurzen Zeitrahmen geschuldete diagnostische

Restunsicherheit dadurch reduzieren. Darüber hinaus empfehlen die beteiligten Zentren aus ihrer Erfahrung heraus, radiologische Bildgebung, wann immer möglich, im Kontext der rheumatologischen Verdachtsdiagnose zu sichten und ggf. nachzubeurteilen: Insbesondere bei möglicher Sakroiliitis liegen häufig falsch negative und auch falsch positive externe Befunde vor.

» Die Präzision der Verdachtsdiagnosen bei der Erstvorstellung kann womöglich durch weitere Diagnostik erhöht werden

Die Standorteigenschaften in Bezug auf die bestehende Versorgungsstruktur geben vor, welche möglichen Konsequenzen die Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung für den weiteren Behandlungsverlauf nach der Früh-/Screeningsprechstunde hat. Je nach Abdeckung des Standorts durch andere rheumatologische Ambulanzen oder Praxen und die Kooperationsbereitschaft untereinander erfolgt die Weiterbetreuung des Patienten am Standort selbst, oder diese wird durch lokale Kooperationspartner (Standorte Berlin-Buch, Herne) übernommen. Ersteres ist mit dem potenziellen Nachteil verbunden, dass für die Betreuung der aus der Früh-/Selektionssprechstunde rekrutierten Patienten fortwährend weitere Kapazitäten generiert werden müssen, wodurch es mittelfristig zur erneuten Kapazitätsüberschreitung kommen kann. Eine zentrale Früh-/Screeningsprechstunde mit der Möglichkeit einer verbindlichen Weiterverweisung an den wohnortnächsten internistischen Rheumatologen wäre eine wertvolle strukturelle Einrichtung für jedes DGRh-Rheumazentrum.

Die Verfügbarkeit stationärer Betten sowie Reglementierung stationärer Maßnahmen, die sich zudem regional unterscheiden können, bestimmen auch, wie sich die Patientenversorgung auf den ambulanten und stationären Sektor verteilt. Manche Standorte nutzen die Früh-/Screeningsprechstunde auch zur Präselektion geeigneter Patien-

ten für eine stationäre Abklärung und Therapieeinleitung.

Der Aufwand für die Kommunikation mit dem Patienten und/oder dem Zuweiser wird in den verschiedenen Standorten auch sehr unterschiedlich gehandhabt und reicht vom vorgefertigten oder automatisch generierten Formular bzw. der Befundmitteilung (Standorte Bad Pyrmont, Herne) bis hin zum deutlich zeitaufwendigeren, frei formulierten ausführlichen Arztbrief, der allerdings auch für die weitere Betreuung im Verlauf übernommen werden kann (Standorte Altötting-Burghausen, Berlin-Buch, Düsseldorf, Heidelberg, Langenau, Mannheim, Würselen).

Neben der Vielzahl der hier dargelegten organisatorischen sollen 4 weitere übergeordnete Aspekte betrachtet werden.

Sensitivität und Spezifität

Die verfügbare Sprechstundenkapazität am jeweiligen Standort bestimmt maßgeblich die Wahl des passenden Modells. Hiervon kann die Zielsetzung einer größtmöglichen Sensitivität bzw. im umgekehrten Fall der maximalen Spezifität abgeleitet werden. Bei sehr beschränkten Kapazitäten ist es wünschenswert, die Rate an Fehlzuweisungen bei größtmöglicher Spezifität gering zu halten. Idealerweise sollten daher Personen, bei denen keine entzündlich-rheumatische Erkrankung besteht, bereits vor dem direkten Kontakt korrekt erkannt und nicht oder zur Bestätigung nur sehr kurz ärztlich gesehen werden. Durch dieses Vorgehen werden die Sprechstundenkapazitäten geschont, aber es fällt ein höherer Aufwand beim Vorscreening an. Zudem besteht das Risiko einer hohen Rate falsch negativer, also irrtümlich verkannter Patienten mit einer tatsächlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankung, die dann erst verspätet oder gar nicht korrekt diagnostiziert werden. Dieses Risiko ist insbesondere bei atypischen Verläufen, gleichzeitiger Schmerzchronifizierung und der Differenzierung von aktivierten Arthrosen zur aufgepfropften Arthritis bei vorbestehenden degenerativen Veränderungen von Bedeutung.

Verfolgt man hingegen das Ziel, möglichst alle Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen korrekt zu erkennen (größtmögliche Sensitivität), müssen größere Kapazitäten bereitgestellt werden, um die vermehrte Anzahl an falsch positiven (Fehl-)Zuweisungen abzupuffern. Diesem Ziel wird insbesondere die offene Sprechstunde gerecht. Sie ist aber nur in größeren rheumatologischen Zentren mit entsprechender Personalstruktur praktikabel.

Bei RhePort können Sensitivität und Spezifität über eine entsprechende Anpassung der Score-Grenzen verändert und den jeweiligen Kapazitäten angepasst werden. Bei dem vom Netzwerk Aachener Rheumatologen gewählten aktuellen Cut-off beträgt der positive Vorhersagewert 34 % und der negative Vorhersagewert 86 %.

In beiden Fällen ist eine weitere wissenschaftliche Auswertung wünschenswert, um die Rate an falsch positiven und falsch negativen Entscheidungen zu bestimmen. Um systematische Fehler zu vermeiden, sollte insbesondere, ggf. nur stichprobenartig, auch ein Follow-up von denjenigen Patienten erfolgen, die aufgrund von Vorscreeningmaßnahmen im Vorfeld abgelehnt wurden.

Wirtschaftliche Aspekte

Neben der Bereitstellung und Finanzierung des erforderlichen Personals ist die Vergütung des Vorscreenings und der eigentlichen Früh-/Screeningsprechstunde wirtschaftlich zu bedenken. Bisher wird ein Vorscreening ohne Arztkontakt nur dann vergütet, wenn der Patient mit Überweisungsschein vor Ort beispielsweise für eine Laborentnahme und/oder Befragung durch eine RFA nach ärztlicher Indikationsstellung erscheint. Ein Fragebogen- oder Algorithmusbasiertes Vorscreening ohne Patientenpräsenz wird hingegen nicht direkt vergütet. Vielmehr zielt dieses im Interesse des Standorts darauf ab, die Kapazität der wiederum vergüteten Früh-/Screeningsprechstunde optimal zu nutzen. Ein wesentlicher Vorteil einer Run-in-Sprechstunde (Standorte Berlin-Buch, Düsseldorf) ist somit, dass ein Vorscreening entfällt und jeder Pati-

entenkontakt vergütet wird. Nachteilig ist hingegen das wirtschaftliche Risiko, dass personelle Ressourcen bei geringer Nachfrage an einem Termin unnötigerweise bereitgestellt werden müssen.

Darüber hinaus ist auch das Angebot an diagnostischen Maßnahmen in der Früh-/Screeningsprechstunde mit wirtschaftlichen Überlegungen u. a. im Hinblick auf personelle, apparative und infrastrukturelle Aspekte verbunden.

Patienten- und Zuweiserzufriedenheit

Die naheliegende Annahme, dass Patienten umso zufriedener sind und sich mehr in ihren Problemen ernst genommen fühlen, je länger die Gesprächszeit in der Sprechstunde ausfällt, ließ sich zumindest für die Primärversorgung in einem internationalen systematischen Literaturreview nicht bestätigen. Allerdings korrelieren die Therapieadhärenz und auch die Hospitalisierungsrate bei bestimmten Erkrankungen durchaus mit der Dauer und Qualität der Gesprächs [4, 12, 26]. Ob dies auch für die internistische Rheumatologie zutreffend ist, wurde bislang nicht untersucht, ist aber aufgrund der teils komplexen Krankheitsverläufe und Therapieschemata zumindest zu diskutieren. Diesbezüglich kann eine teilweise Delegation der Gesprächsführung an RFAs oder Medizinstudenten Abhilfe schaffen und wird aus Erfahrung der jeweiligen Standorte auch gut von den Patienten angenommen. Der zweite Aspekt, der die Patientenzufriedenheit maßgeblich mitbestimmt, ist die Dauer der Wartezeit sowohl ab Terminvereinbarung bis zum Termin als auch am eigentlichen Vorstellungstag. Während Ersteres durch eine offene Sprechstunde auf ein Minimum reduziert werden kann, können die Wartezeiten am eigentlichen Vorstellungstag in terminbasierten Sprechstunden eher als bei offenen Modellen begrenzt gehalten werden.

Unabhängig davon, ob die Patienten selbst oder deren Zuweiser Terminanfragen stellen, ist in jedem Fall ein standardisiertes Vorgehen bei der Kommunikation insbesondere auch der Ablehnungen empfehlenswert. Für die Kommunikation mit Patienten und Zuweisern kann

ebenfalls die RFA eingebunden werden. Zudem empfehlen die beteiligten Zentren, die Zuweiser und Patienten im Vorfeld über das besondere Sprechstundenmodell beispielsweise mit einem standardisierten Merkblatt zu informieren.

Ein Weiterbildungsangebot für Zuweiser, das die Zuweiserzufriedenheit steigert, fördert nicht automatisch auch langfristig die korrekte Präselektion geeigneter Patienten für die Früh-/Screeningsprechstunde. Dafür bedarf es möglicherweise eines zusätzlichen Angebots.

Wissenschaftlicher Auftrag

Einfache Vorscreeninginstrumente, wie beispielsweise ein geschlossener Fragenkatalog oder gar Run-in (Standorte Berlin-Buch, Düsseldorf), haben eine Zeitersparnis, Verschlanung der administrativen Strukturen und klare Selektionsentscheidungen als Vorteil. Komplexe Vorscreeningverfahren (Standorte Heidelberg, Mannheim) sind hingegen zeitaufwendig, generieren aber eine große Datenmenge für wissenschaftliche Auswertungen u. a. zur Epidemiologie, Versorgungsstruktur und -qualität. Gleiches kann jedoch auch durch die Verknüpfung der Run-in-Sprechstunde mit fragebogenbasierter Datenerhebung vor Ort erreicht werden (Standort Düsseldorf). Auch im RhePort-System stehen strukturiert erhobene Daten für spätere wissenschaftliche Analysen zur Verfügung. Seit der Fusion mit DNR 4.0 zu RhadaR (Rheumadatenetzwerk-RhePort) können auch diagnosebezogene Daten, Komorbiditäten, Behandlungsdaten und Outcome-Parameter prospektiv erfasst und analysiert werden. Bei Rheuma-VOR handelt es sich um eine vom Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A) geförderte Proof-of-Concept-Netzwerkstudie, um die verschiedenen wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Aspekte der Frühdiagnostik zu beleuchten.

Die in der wissenschaftlichen Auswertung identifizierten Versorgungsmängel können in die politische Diskussion eingebracht werden und helfen, neue Lösungsansätze sowie Qualitätsindikatoren herauszuarbeiten. Daher möchten wir

alle Standorte ermuntern, ihr jeweiliges Früh-/Screeningsprechstundenmodell wissenschaftlich mit standardisierter Datenerhebung und -auswertung zu evaluieren und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zu veröffentlichen.

Von besonderem Interesse ist dabei, ob durch das frühzeitige Erkennen (Forderung: 6 Wochen [16]) einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung und die konsekutive frühe Therapieeinleitung mittel- und langfristig direkte und indirekte Krankheitskosten eingespart werden können. Ein „window of opportunity“ als Zeitfenster für eine frühe Therapieeinleitung von bis zu 9 Monaten ab Erstmanifestation, die den nachfolgenden Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, wird postuliert: Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Remissionsraten bei früh therapierten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besonders hoch sind, wobei naturgemäß aufgrund ihrer Inzidenz die rheumatoide Arthritis gefolgt von den Spondyloarthritiden in diesem Kontext am besten untersucht sind [6, 7, 11, 16, 17, 19, 22]. Eine beachtliche Remissionsrate von 40% innerhalb von 6 Monaten wurde auch aus der deutschen Früharthritiskohorte CAPEA berichtet [1]. Noch unveröffentlichte Daten aus den Standorten Düsseldorf und Heidelberg weisen auf hohe Remissionsraten innerhalb von 1 Jahr nach Erstvorstellung in der Früh-/Screeningsprechstunde hin, wodurch eine weitere Therapieeskalation vermieden und teilweise auch eine Therapiedeeskalation möglich wird. Diese Daten und die bekanntermaßen hohen Behandlungskosten in der Rheumatologie zeigen, welch wirtschaftliches Potenzial die Früh-/Screeningsprechstunden bergen.

Schlussfolgerung

Die Wartezeit bis zur rheumatologischen Erstabklärung von Patienten mit möglichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen konnte durch die Einführung unterschiedlicher Früh-/Screeningsprechstunden regional bereits deutlich verkürzt werden, und zwar offenbar unabhängig vom gewählten Kon-

zept. Das Angebot erreicht aber noch längst nicht alle Patienten, wodurch weiterhin wertvolle Zeit mit Folgen für das Outcome der Betroffenen verloren geht. Die Öffentlichkeitsarbeit der Standorte ist daher ein unverzichtbarer Beitrag zur Steigerung der Früherkennungsrate bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Die Autoren begreifen die Offenlegung ihrer jeweiligen Früh-/Screeningsprechstundenmodelle als einen zusätzlichen Beitrag zur Verbesserung der Früherkennung und Versorgungsqualität bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Deutschland und als eine Einladung zur gemeinsamen Diskussion. Die Versorgungsstrukturen und die regionalen Belange sind bundesweit sehr heterogen, sodass allgemeingültige Lösungen voraussichtlich nicht erwartet werden können. Die Autoren möchten allerdings ausdrücklich möglichst jedes regionale Rheumazentrum, aber auch kleinere Einheiten und Kooperationen zur Etablierung einer Früh-/Screeningsprechstunde an ihrem Standort ermutigen: Kapazitätsengpässe sind zwar in bestimmten Regionen ein bleibendes Problem, aber gemeinsame Anstrengungen und regelmäßiger Erfahrungsaustausch können zur Bewältigung beitragen.

Fazit für die Praxis

- Um die prognostisch bedeutsame Dauer zwischen Erstmanifestation einer entzündlich rheumatischen Erkrankung und Diagnosestellung sowie Einleitung einer spezifischen Therapie zu verkürzen, haben einige internistisch-rheumatologische Zentren Früh-/Screeningsprechstunden an ihren Standorten etabliert.
- Die Wartezeit bis zur rheumatologischen Erstabklärung von Patienten mit möglichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen konnte unabhängig vom gewählten Konzept durch die Einführung unterschiedlicher Früh-/Screeningsprechstundenmodelle regional bereits deutlich verkürzt werden.

- Die Öffentlichkeitsarbeit der Standorte ist zusätzlicher unverzichtbarer Beitrag zur Steigerung der Früherkennungsrate und Verbesserung des Outcomes bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.
- Weitere Zentren und Praxen sollen motiviert werden, ein auf den eigenen Standort abgestimmtes Früh-/Screeningsprechstundenmodell auf den Weg zu bringen, um die Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie flächendeckend voranzubringen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. K. Benesova

Sektion Rheumatologie, Innere Medizin V,
Universitätsklinik Heidelberg
Heidelberg, Deutschland
karolina.benesova@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Benesova, H.-M. Lorenz, V. Lion, A. Voigt, A. Krause, O. Sander, M. Schneider, M. Feuchtenberger, A. Nigg, J. Leipe, S. Briem, E. Tiesen, F. Haas, M. Rihl, D. Meyer-Olson, X. Baraliakos, J. Braun, A. Schwarting, M. Dreher, T. Witte, G. Assmann, K. Hoepfer, R.E. Schmidt, P. Bartz-Bazzanella, M. Gaubitz und C. Specker geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

In den aufgeführten Studien wurden die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien eingehalten.

Literatur

1. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E et al (2016) Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA. *Z Rheumatol* 75:90–96
2. Albrecht K, Huscher D, Eidner T et al (2017) Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014. Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 76:50–57
3. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H et al (2009) Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 61:1194–1201
4. Brown MT, Bussell J, Dutta S et al (2016) Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci* 351:387–399
5. Bundesregierung (2018) Entwurf eines Gesetzes für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz – TSVG). Drucksache 19/6337
6. Bykerk V, Emery P (2010) Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum* 62:3519–3521
7. Combe B, Landewe R, Daien CI et al (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the

- management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948–959
8. Edelmann E (2019) Vertragsentwicklung der Selektivverträge in der Versorgungslandschaft Rheuma. *Z Rheumatol* 78:429–438
 9. Edelmann E (2014) Schnittstellen in der ambulanten und stationären rheumatologischen Versorgung. *Z Rheumatol* 73:505–513
 10. Feuchtenberger M, Nigg AP, Kraus MR et al (2016) Rate of proven rheumatic diseases in a large collective of referrals to an outpatient rheumatology clinic under routine conditions. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 9:181–187
 11. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77:35–53
 12. Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H et al (2017) International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open* 7:e17902
 13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018) Erwachsene Patienten mit Rheuma in der ASV behandeln – Wissenswertes für Ärzte im Überblick. Informationen für die Praxis der kassenärztlichen Bundesvereinigung. https://www.kbv.de/media/sp/Praxisinformation_ASV_Rheuma_Erwachsene.pdf. Zugegriffen: 04.2018
 14. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Gkv-Spitzenverband (2013) Vereinbarung über die Delegation ärztlicher Leistungen an nichtärztliches Personal in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 28 Abs. 1 S. 3 SGB V vom 1. Oktober 2013. Anlage 24 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä). Stand: 1. Januar 2015
 15. Lauter ATK, Leiß R et al (2019) ADAPTERA – Landesweit transsektorales Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zeigt anhaltende Remissionen in der Regelversorgung. *Z Rheumatol*. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0653-4>
 16. Lorenz HM, Wendler J, Krause A (2019) Verbesserung der Prognose durch frühzeitige Therapie – Forderung: Erstvorstellung in 6 Wochen. *Z Rheumatol*. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0607-x>
 17. Monti S, Montecucco C, Bugatti S et al (2015) Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open* 1:e57
 18. Schwarting A (2018) Von ADAPTERA zu RheumAVOR: Konzept der koordinierten Kooperation zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität. *Akt Rheumatol* 43:406–409
 19. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 75:3–15
 20. Spix C, Blettner M (2012) Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 109:385–390
 21. Triantafyllias K, Leiss R, Dreher M et al (2019) Depressive symptoms in early rheumatoid arthritis: within the rheumatism network ADAPTERA. *Z Rheumatol*. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0596-9>
 22. Van Der Linden MP, Le Cessie S, Raza K et al (2010) Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 62:3537–3546
 23. Voigt A, Seipelt E, Bastian H et al (2018) Verbesserte Frühdiagnostik rheumatischer Erkrankungen – Monozentrische Erfahrungen mit einer offenen fachärztlich rheumatologischen Sprechstunde. *Z Rheumatol* 77:844–849
 24. Westhoff G, Edelmann E, Kewok J et al (2010) Diagnosespektrum, Betreuungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen – Ergebnisse einer Dokumentation jedes neuen Patienten. *Z Rheumatol* 69:910–918
 25. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E et al (2017) Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016. *Z Rheumatol* 76:195–207
 26. Zolnierok KB, Dimatteo MR (2009) Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 47:826–834

Förderpreis der Hans und Gertie Fischer-Stiftung Ausschreibung

Im Rahmen der 194. Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (RWGIM) in Dortmund am 29.11.-30.11.2019 unter Leitung von Professor Labenz wird der Hans und Gertie Fischer Preis verliehen.

Bei diesem Preis handelt es sich um einen Förderpreis für die beste aus dem deutschsprachigen Raum vorgelegte Arbeit aus den Gebieten der Allgemeinen Inneren Medizin oder der Kardiologie. Für den Preis werden herausragende klinische oder experimentelle Originalarbeiten berücksichtigt, die sich der Erforschung der Ursachen, der Behandlung oder der Prävention von fachspezifischen Erkrankungen widmen.

Vorraussetzung für die Bewerbung: Bewerber sollen die Forschungsergebnisse an einer Klinik oder Forschungseinrichtung des Landes Nordrhein-Westfalen erarbeitet haben.

Der Preis ist mit 10.000,00 EURO dotiert, und kann ggf. auf mehrere Arbeiten aufgeteilt werden.

Eine Publikation der Arbeit in der vorgelegten Form oder in ihrem Wesentlichen Inhalt darf zum Zeitpunkt der Bewerbung um den Hans und Gertie Fischer-Preis nicht länger als 12 Monate zurückliegen. Die Bewerbungsfrist für den Hans und Gertie Fischer Preis 2019 endet mit dem 04.11.2019. Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit in dreifacher Ausfertigung unter Angabe eines Kurztitels, sowie durch Beifügung eines kurzen Lebenslaufes und Autor/in-Referates bis zum 28. Oktober 2019 einzureichen an den Vorstand der Hans und Gertie Fischer-Stiftung

Herrn Prof. Dr. med. G. V. Sabin
Chefarzt der Klinik für Kardiologie
Städtische Kliniken Mönchengladbach
GmbH
Elisabeth-Krankenhaus Rheydt
Kardiologie Sekretariat
Hubertusstraße 100
41239 Mönchengladbach
georg.sabin@sk-mg.de

Z Rheumatol 2018 · 77:300–308
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0461-2>
 Online publiziert: 13. April 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion

M. Schneider, Düsseldorf
 O. Sander, Düsseldorf



O. Sander¹ · W. Korfmacher² · B. Ostendorf¹ · M. Schneider¹

¹ Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

² Fachbereiche Architektur und Design, Peter Behrens School of Arts, Hochschule Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr

„Rheuma“ ist ein in der Bevölkerung bekannter Begriff mit großer Popularität. Es wird nicht selten als „Wehwechen“, durch falsches Verhalten oder falsche Ernährung verursachtes „Zivilisationsleiden“ und „Alte-Leute-Leiden“ wahrgenommen und dargestellt. Das vielfältige Spektrum auch sehr gefährlicher und manchmal auch heimtückischer Krankheiten unter diesem Oberbegriff ist der Allgemeinheit weitgehend unbekannt. Daher wird „Rheuma“ insbesondere von jungen, neu betroffenen Patienten oft nicht als Ursache ihrer Beschwerden in Betracht gezogen und eine notwendige Abklärung dadurch verzögert. Auch der Hausarzt hat wenig Alltagserfahrung mit seltenen entzündlichen Erkrankungen [18] und eine häufig lückenhafte Ausbildung im Medizinstudium, die den wenigen Lehrstühlen für Rheumatologie geschuldet ist. Aber selbst die krankheitsspezifischen Informationsseiten der führenden Hersteller von Medikamenten zur Behandlung entzündlich rheumatischer Erkrankungen übernehmen das Klischee. Sieben von 8 Websites mit Fotos von potenziell betroffenen Menschen zeigen ausschließlich Senioren und im schlimmsten Fall Fotos einer Heberden-Arthrose als Beispiel einer rheumatoiden Arthritis (■ Tab. 1).

Diese falsche Wahrnehmung und Darstellung spiegeln sich häufig in der langen Anamnesedauer junger Patienten bis zur ersten Vorstellung beim Facharzt wider [2, 4, 13, 14, 16, 17, 19].

Hinzu kommt die weiterhin defizitäre ambulante Versorgungsstruktur in der Rheumatologie [21]. Zahlen des Bundesarztreisters zeigen, dass 176 von 411 Planungsbezirken über gar keinen internistischen Rheumatologen verfügen. Lediglich jeder vierte Betroffene erhält aktuell selbst in spezialisierten Früharthritiseinheiten bzw. Sprechstunden (Praxis, Klinik) innerhalb der ersten 12 Wochen eine spezifische Therapie und damit eine deutlich bessere Chance auf eine Remission [20].

Aber auch Betroffene mit bekannter Erkrankung sehen sich im Alltag, bei Familie, Freunden, auf der Arbeit und in der Freizeit bestenfalls mit Unwissenheit, schlimmstenfalls „gut gemeinten“ Ratschlägen z. B. zu Diäten, Verhalten oder Motivation konfrontiert. Durch die große Zahl betroffener Menschen mit funktionellen oder degenerativen Schmerzen am Bewegungsapparat, bei denen ärztlich-therapeutische Zurückhaltung propagiert wird, ist der Markt für freikäufliche Schmerzmittel, Nahrungsergänzungsmittel sowie technische Geräte mit „therapeutischem“ Einsatz sehr attraktiv. Die intensive mediale Beschäftigung mit dieser Facette festigt das geschaffene Bild weiter. Gleichzeitig ist das Interesse jenseits der Fachmedien gering, dieses einfache, erfolgreiche Bild von „Rheuma“ durch Beleuchtung der verschiedensten Facetten seltenerer und gefährlicherer Erkrankungen zu verkomplizieren. Nennen wir es einfach, da

auch plakativ verwendbar, die „Rheuma-Decke“ sitzt.

Die mediale Informationsgewinnung hat sich im letzten Jahrzehnt deutlich gewandelt – vom Printmedium und Fernsehen zum Internet. Hier sind die Informationen vielfältiger, bunter und plakativer. Eine Suchanfrage bei Google zu „Rheuma“ ergab 3.900.000 Ergebnisse (0,74 s; [10]). Aber welche Informationen sind richtig, wichtig oder vertrauenswürdig? Neben einer zeitgemäßen Ansprache der Zielgruppe werden einfache wiedererkennbare Symbole als Ausdruck eines Qualitätsstandards immer wichtiger, wie die geringe Bedeutung und Wiedererkennbarkeit der Fachgesellschaft mit Rang 60 bei der Suchanfrage [10] zeigt. Gelegentliche Auftritte von Spezialisten in Gesundheitssendungen [6] sind hier nicht nachhaltig und erreichen nicht die Zielgruppe [19].

Wie können wir dieses Bild (Image) verändern? Ein Vorbild für eine erfolgreiche mediale Kampagne mit grundlegender Änderung der Wahrnehmung einer Erkrankung und gleichzeitiger Implementierung eines Symbols („rote Schleife“) ist die AIDS-Kampagne [12]. Aber auch für kardiovaskuläre Erkrankungen („Kampf dem Herzinfarkt“) und onkologische Krankheitsbilder („Kampf dem Krebs“) ist die Awareness in der Öffentlichkeit bedeutsamer als für den falsch belegten Terminus „Rheuma“.

Tab. 1 Informationsseiten der führenden Hersteller von Medikamenten zur Behandlung entzündlich rheumatischer Erkrankungen, Stand 28.12.2017

Ausschließlich Bilder von Senioren

<http://www.b-ms.de/patients/rheumatism/Pages/Home.aspx>

<https://www.roche.de/pharma/rheuma/index.html>; <http://www.msd-gesundheit.de/rheumatoide-arthritis/>

<http://www.medac.de/infos-patienten/erkrankungen/rheumatische-erkrankungen/rheumatische-erkrankungen/information/rheumatoide-arthritis/>

<https://www.hexal.de/gesundheits/therapiegebiete/rheumatoide-arthritis/was-ist-rheumatoide-arthritis/>

<http://www.janssen.com/germany/therapiegebiete/psoriasis-arthritis>

Bild der Heberden-Arthrose auf Informationsseite für rheumatoide Arthritis

<https://www.ucb.de/therapiebereiche/Rheumatoide-Arthritis>

Seiten, die nicht nur Senioren/Arthrose zeigen

<https://www.pfizer.de/rheuma-uebersicht/>;

<http://www.abbvie.de/therapiebereiche/rheuma.html>

<https://www.lilly-pharma.de/de/gesundheits/rheumatoide-arthritis/im-detail.aspx>

<https://www.novartis.de/arzneimittel-produkte/therapiebereiche/therapiebereiche-im-ueberblick/muskel-und-skeletterkrankung-0>

Was können und dürfen wir als Ärzte tun?

Die mediale Kreativität von Ärzten ist rechtlich geregelt, da „Werbung“ durch Ärzte in der Berufsordnung reguliert ist und bis zum Jahr 2000 sogar grundsätzlich verboten war. Nun ist sie durch den § 27 MBO-Ä (Muster Berufsordnung für Ärzte, aktueller Stand: 118. Deutscher Ärztetag 2015), umgesetzt in der Berufsordnung der regionalen Kammern (z. B. Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte vom 14. November 1998, in der Fassung vom 21. November 2015 [7]), zum Zweck der sachlichen Information über eine Praxis/Niederlassung erlaubt. Die Interpretation des Paragraphen wird durch kontinuierlich überarbeitete Erläuterungen der Bundesärztekammer erleichtert, die letzten wurden in diesem Jahr veröffentlicht [3].

Eine Interpretation der Regulierung liefert die Kassenärztliche Bundesvereinigung [11].

Im Konkreten bezieht sich die in unserem Beitrag fokussierte mediale Aktivität zur Aufklärung über Rheuma im Allgemeinen aber nicht auf die eigene Praxis. Adressat sind nicht die Fachkollegen, sondern die Bevölkerung. Wenn sich die Werbung nicht auf die Arztpraxis bezieht, sondern auf ein konkretes medizinisches Verfahren, gelten zusätzlich zur Berufsordnung die Vorschriften des Gesetzes über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (Heil-

mittelwerbe-gesetz – HWG; [9]). Danach darf außerhalb der Fachkreise für Arzneimittel, Verfahren und Behandlungen unter anderem nicht geworben werden für die ... „Erkennung oder Behandlung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhaften Beschwerden, die nicht auf eigener Wahrnehmung an dem zu behandelnden Menschen ... beruht (Fernbehandlung)“ (§ 9 HWG) und mit der „Wiedergabe von Krankengeschichten, ärztlichen Empfehlungen und Prüfungen, Gutachten, Zeugnissen, wissenschaftlichen oder fachlichen Veröffentlichungen, bildlichen Darstellungen von Veränderungen des menschlichen Körpers, bildlichen Darstellungen von Personen in Berufskleidung oder Äußerungen Dritter“ (§ 11 HWG).

Die ärztliche Werbekampagne zur Früherkennung der rheumatoiden Arthritis außerhalb von Fachkreisen könnte damit gesetzeswidrig werden. Kampagnen durch Verlage, Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), regionale Rheumazentren, lokale Gesundheitskonferenzen oder unter Federführung der Patientenorganisationen können das individuelle Risiko senken.

Im Folgenden stellen wir den Aufwand und die Relevanz der Kampagnen zur Aufklärung über entzündlich rheumatische Erkrankungen des Rheumazentrum Rhein-Ruhr (RZRR) und der Hochschule Düsseldorf (Übersicht [Tab. 2](#)) vor:

Vom Rheuma-Bus zum Rheuma-Truck

Im Jahr 2007 wurde vom RZRR ein Bus gemietet, der innerhalb von 5 Wochen 24 Städte der Region, vornehmlich ohne rheumatologische Versorgung, besucht hatte und sich tagsüber im Bereich des Stadtzentrums (Marktplatz) positionierte [5]. Ziel war die Kommunikation zu Rheuma mit der interessierten Bevölkerung. Es wurden 2616 Besucher davon angelockt. Das Durchschnittsalter der Besucher war 62 Jahre, über 70 % waren weiblich. Die erwünschte Zielgruppe jüngerer Menschen wurde nur selten erreicht, wahrscheinlich weil sie nicht gezielt angesprochen wurde. Zur Vorbereitung gab es 87 Pressemitteilungen. Als häufigste Informationsquellen zur Aktion wurden von den Besuchern Zeitung (47 %), zufälliges Vorbeikommen (28 %), Rundfunk/Fernsehen (14 %), Bekannte (7 %) und die Arztpraxis (1 %) genannt, 3 % hatten andere Informanten. Immerhin war Rheuma – wie gewünscht – im Gespräch.

In einer zweiten Auflage der Kampagne wurden daher neben einem viel größeren auffälligen Transporter, dem Rheuma-Truck ([Abb. 1](#)), speziell von jüngeren Menschen besuchte Orte gewählt und das Internet gezielt genutzt ([Tab. 2](#)). Mit 193 Meldungen zu der Aktion konnten 42.000.000 potenzielle Leser erreicht werden, eine Google-Anfrage ergab 2009 6500 Einträge. Die Besucherzahl konnte um 20 % gesteigert werden, der Al-

Tab. 2 Aktionen der Autoren zur besseren Kommunikation von (entzündlichem) Rheuma

Thema	Jahr	Slogan
Düsseldorfer Gesundheitskonferenz	2004	Gesunde Stadt Düsseldorf https://www.duesseldorf.de/gesundheitsamt/netzwerke-und-kooperationen/gesundheitskonferenz/geschaeftsordnung.html . Zugegriffen 28.12.17
RheumaCheckExpress	2007	Rheuma auf die Straße bringen http://rz-rhein-ruhr.de/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma ohne Decke	2008	Dagegen hilft keine Decke, Aufklärung in der Stadt http://www.rheumaha.de/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma-Pfeil	2008	Kennzeichen, Warnhinweis und Solidaritätssymbol http://www.rheuma-pfeil.de/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheum!AHA	2008	Kreative Motive informieren über Rheuma http://www.rheumaha.de/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma-Preis	Seit 2009	Aktiv mit Rheuma am Arbeitsplatz http://www.rheumapreis.de/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma-Truck	2009 und 2013	Rheuma kann jeden treffen, jetzt auf Rheuma testen http://www.rheumazentrum.net/rheuma-truck/ . Zugegriffen 28.12.17
Nacht der Wissenschaften	2013	Lebendige Wissenschaft – In Düsseldorf hautnah! http://www.hdu.hhu.de/nc/kontakt-und-service/servicepresse/aktuelle-meldungen-hdu/detailansicht/article/sciencity-2013-1-nacht-der-duesseldorfer-wissenschaft-erfolgreich.html . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma-Zentrum Rhein-Ruhr	Seit 2015	Auftritt Rheumazentrum, Menschen mit Rheuma unterstützen http://rz-rhein-ruhr.de/ . Zugegriffen 28.12.17
House im Hörsaal	Seit 2016	Aus Rheuma wird Kult http://www.rheumazentrum.net/dr-house/ . Zugegriffen 28.12.17
Rheuma bewegt uns alle	Seit 2016	Auftritt Rheumaliga www.rheuma-bewegt-uns-alle.de . Zugegriffen 28.12.17
Video zur strukturierten Information	Seit 2016	Strukturierte Patienteninformationen zur rheumatoiden Arthritis http://www.rheumazentrum.net/ueber-rheuma-erkrankung/#video . Zugegriffen 28.12.17

tersschnitt konnte auf 55 Jahre gesenkt werden, die größte Altersgruppe waren weiter die 60- bis 70-Jährigen mit 25 % der Besucher, 4 % waren unter 20 und 8 % 20 bis 30 Jahre alt.

Durch die Aktion wurden verschiedene Betriebe auf das Thema „Rheuma“ aufmerksam, und es konnten in den folgenden Jahren regelmäßig Screening- und Informationskampagnen an verschiedensten Standorten z. B. von RWE durchgeführt werden. Ein genereller Aufklärungseffekt ist selbst bei hohem Aufwand mit diesen örtlich und zeitlich limitierten Kampagnen alleine nicht zu erzielen. Latenzzeit bis zur Zuweisung und Zuweisungsqualität hatten sich zunächst nicht geändert. Dafür muss man sicher längerfristig und breiter präsent sein. Ein positiver Nebeneffekt dieser Aktionen war die Integration von Studierenden, die gelebte Erfahrung in der Rheumatologie machen durften.

Rheuma ohne Decke

Unter diesem Arbeitstitel beschäftigte sich ein Forschungsprojekt im Fachbereich Design der Hochschule Düsseldorf, der Poliklinik für Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Rheumazentrum Rhein-Ruhr mit dem Verhältnis von Krankheit und Kommunikation, Medizin und Medien (■ Tab. 2). Das Wortspiel verwendet bewusst das Klischeebild von der „Rheumadecke“, mit dem das Leiden im Volksmund gern verharmlost wird.

Im Rahmen eines Kurses entwickelten Designstudenten im Sommersemester 2007, nachdem sie eine medizinisch fachliche Einführung über entzündlich rheumatische Erkrankungen erhalten hatten und weitergehende Erfahrungen mit Betroffenen hatten sammeln können, kreative Ideen für öffentlichkeitswirksame Werbemaßnahmen (■ Abb. 2 und 3). Ziel war eine plakative Kampagne, die „aufräumt mit Märchen und Mythen“. Vielmehr sollten die Mechanismen des

Marketings genutzt werden, um über die „(un)heimliche Volkskrankheit“ aufzuklären und ihr ein scharfes Profil zu verleihen. Im Jahr 2008 wurde ein Konzept realisiert, das die gewünschten Kriterien erfüllt. Dafür sorgt ein Key Visual, das die Krankheit dramatisch darstellt – und zwar durch Röntgenbilder, die Gelenkschäden mit chirurgischen Versorgungen in Form der Buchstaben R H E U M A zeigen (■ Abb. 1).

Auch die Headlines der im öffentlichen Raum platzierten Citylight-Poster beschönigten nichts, sondern sollten mit eindringlichen Warnmeldungen auf- bzw. wachrütteln. Wenn man einmal Rheuma hat, wird es „nicht wieder werden“. Rheuma „kann lebenslang schmerzen“. Und gegen Rheuma „hilft keine Decke“. Aber „so weit muss es nicht kommen“. Dazu gab es eine gute Nachricht, das gemeinsame Motto lautete: „Rheuma ist behandelbar.“

Alle anderen Resultate des Forschungsprojektes zeigten ebenfalls Wege auf, die Relevanz des Themas in der



Abb. 1 ▲ **a Rheuma-Pfeil** – Statistisch gesehen, kann Rheuma jeden treffen. Eine schlichte Tatsache, auf die ein ganz spezielles Werbemittel ganz gezielt hinweist. Design: Daniel Bürger, Sandra Hoferer. **b Rheuma-Truck** – Rheuma auf die Straße gebracht, ein angenehmes Angebot. **c Stehen im Leben** – Die Plakate bringen die Kampagne gegen die Volkskrankheit auf die Straße und erreichen damit weiteste Kreise der Bevölkerung. **d Diskussionsrunde mit Rheumapfeil** – BDRh (Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.)-Kongress München 2010. Inhaltlich war man sich einig, dass eine öffentlichkeitswirksamere Aufklärungsarbeit dringend erforderlich ist, um rechtzeitig die Betroffenen zu erreichen. **e Street Parade** – Kaufhaus Loeb, Bern. Schaufensterdekoration Sommer 2017. (Mit freundl. Genehmigung © DGRh Rheumazentrum Rhein-Ruhr [a–d] und Meinrad Feuchter LOEB AG Bern [e]. Alle Rechte vorbehalten)

RHEUMA
 WIE MAN ES DREHT UND WENDET
HREUAM
 RHEUMA IST NICHT HEILBAR
EARMHU
 ABER KANN BEHANDELT WERDEN
UMAHRE
 JETZT FRÜHZEITIG INFORMIEREN
MRHAUH
 UNTER WWW.RHEUMA-CHECK.DE
AMUEHR

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 a Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

**LIEBE OPTIMISTEN,
 SCHLECHTE NACHRICHT:
 RHEUMA***
 KENNT KEIN PARDON!
 GOTT SEI DANK:
 FRÜHERKENNUNG
 AUCH NICHT.

* Mehr als 800.000 Menschen in Deutschland sind unheilbar an Rheuma erkrankt. 80 Prozent werden nicht rechtzeitig behandelt, mit teils bleibenden Schäden zur Folge. Durch eine vorsorgliche Untersuchung haben Sie den ersten Schritt getan, um Sie und Ihre Gesundheit zu schützen. Mehr Informationen unter: www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 b Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

endzündliches rheuma ist unheilbar.
 sofortige behandlung kann gelenkfunktionen retten.

www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 c Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

Mein Traum ist arbeiten zu gehen!

Rheuma ist schlimm, Leben ist schön!
www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 d Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

FRÜH ERKANNT, SCHNELL GEBANNT.
WWW.RHEUMA-CHECK.DE

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 e Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

EISPRINZESSIN?
 RHEUMA ZERSTÖRT IMMER EINEN TRAUM!

Mehr als 800.000 Menschen in Deutschland sind unheilbar an Rheuma erkrankt. 80 Prozent werden nicht rechtzeitig behandelt, mit teils bleibenden Schäden zur Folge. Durch eine vorsorgliche Untersuchung haben Sie bereits den ersten Schritt getan, um Sie und Ihre Gesundheit zu schützen.

www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 f Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

endzündliches rheuma ist unheilbar.
 sofort handeln kann arbeitsfähigkeit erhalten.

www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 g Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

Aus Liebe zu unseren Gelenken
 Mach den [rheuma-check.de](http://www.rheuma-check.de)

 [Früherkennung schützt vor Spätfolgen]

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 h Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

RHEUMA KANN UNERWARTET AUFTRETEN
 MACH DEN RHEUMACHECK!
www.rheumacheck.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.
 i Fachhochschule Düsseldorf RHEUMA ZENTRUM

medialen Wahrnehmung zu erhöhen, die Solidarität mit den Betroffenen zu steigern und die Früherkennung zu unterstützen. Kreative Kommunikationskonzepte wurden gegen klassische Stereotypen gesetzt und vermittelt mit neuartigen gestalterischen Mitteln Wissen, das wichtige Informationen über in der Bevölkerung wenig bekannte Zusammenhänge enthielt. Im Rahmen der Kampagne „Rheuma ohne Decke“ wurde auch innerhalb der kreativen stu-

Abb. 2 ◀ **a Anagramm** – Rheuma hat viele Gesichter. Rheuma hat viele Namen. Man kann es drehen und wenden, wie man will: Rheuma ist nicht heilbar – aber es ist behandelbar! Design: Julian Mieth. **b Ansichtssache** – Kein Mensch ist wie der andere. Aber ganz gleich, wer man ist oder wie man die Welt sieht: Rheuma kann jeder kriegen, genauso wie die Früherkennung. Design: Julian Mieth. **c Handwerkszeug** – Hände sind unsere natürlichen Werkzeuge. Rheuma führt dazu, dass wir sie nicht mehr richtig gebrauchen können. Auch unser „künstliches“ Handwerkszeug ist dann nutzlos. Design: Michél Schier. **d Alltagswünsche** – Oft erscheint der Alltag schwer: Fenster putzen, Unkraut jäten, Müll wegbringen. Des einen Leid ist des anderen Wunsch. Wie gern würden Rheumatiker wenigstens die kleinen Dinge des Lebens meistern! Design: Katrin Panhey. **e Abgestempelt** – Auch junge Menschen haben Rheuma. Und auch wer Sport macht, ist nicht davor gefeit. Ein Stempel stellt die alltägliche Gretchenfrage: RHEUMA? Design: Annette Etges, Annika Kories, Miriam Goecker. **f Kinderträume** – Kinder haben oft große Ziele. Rheuma kann aber auch jungen Menschen schlimmes Leid bringen. Je später es erkannt wird, umso schwieriger ist die Therapie. Vorsicht ist dringend geboten – denn: Rheuma zerstört immer einen Traum. Design: Julian Mieth. **g Feuer** – Es gibt viele Arten von Rheuma. Besonders schwerwiegend ist die Arthritis. Ihr Schmerz gibt ihr ein charakteristisches Erscheinungsbild. Es ist ein „heiBes“ Leiden. Design: Michél Schier. **h Liebeserklärung** – Wer sich nicht krank fühlt, macht sich keine Gedanken über seine Gesundheit. Doch wer gesund bleiben will, sollte auf sein größtes Gut lieber achten. Der Rheuma-Check macht auch in jungen Jahren durchaus eine Menge Sinn – damit man möglichst lange schön gelenkig bleibt. Design: Alexandra Berger, Julia Warnecke. **i Pathogramm** – Bei Olympia, am Flughafen, im Kaufhaus, auf jeder Toilette: Die Männchen, denen wir in allen möglichen Orientierungssystemen begegnen, kennen scheinbar kein Leiden. Ab jetzt gibt es auch pathologische Piktogramme. Sie bilden ein Orientierungssystem zum Thema Rheuma. Design: Vera Karsten, Natalya Levish. (Mit freundl. Genehmigung © DGRh Rheumazentrum Rhein-Ruhr. Alle Rechte vorbehalten)

dentischen Schmiede der „Rheumapfeil“ entwickelt (■ Tab. 2). Dieser Pfeil mit der Aufschrift „Rheuma kann jeden treffen“ wurde als Anstecknadel produziert und damit Awareness steigernd in die und in der Öffentlichkeit getragen (■ Abb. 1).

Es wurden sämtliche Ergebnisse dokumentiert und z. B. einer Obdachlosenzeitung zur Verfügung gestellt, um so in eine breitere Öffentlichkeit gelangen zu können. Eine zur Diskussion anregende Ausstellung dazu wurde im Rahmen einzelner Kongresse vorgestellt und kann über das RZRR ausgeliehen werden. Die Poster wurden durch die WALL AG im öffentlichen Raum auf Leuchtreklametafeln (Citylight-Poster) für einige Wochen ausgestellt (■ Abb. 1). Da diese Aktion keine wissenschaftlich fundierte Schulung oder alleinige Aufklärung, sondern eine bewusst bis an oder über die Grenzen des Geschmacks gehende Provokation darstellte, waren die durch sie ausgelösten Reaktionen sehr kontrovers, die Nachhaltigkeit beschränkt sich auf den Rheumapfeil.

Die Deutsche Rheuma-Liga kommuniziert mit ihrer Internetseite „Rheuma bewegt uns alle“ (www.rheuma-bewegt-uns-alle.de) ein anderes Bild von Rheuma, um auf das Thema aufmerksam zu machen. Die Website richtet sich neben den Mitgliedern und Landes- und Mitgliedsverbänden an Rheumabetroffene und deren Angehörige, Ärzte und interessierte Besucher (■ Tab. 2). Ziel des Internetauftritts der Deutschen Rheuma-Liga ist es, über die verschiedenen Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises aufzuklären, im Internetforum den Austausch mit Experten und anderen Betroffenen zu vermitteln und über die Angebote der Rheuma-Liga und deren Mitgliedsverbände zu informieren.

Das Bestreben der Deutschen Rheuma-Liga ist es, diese Website einem möglichst großen Nutzerkreis zugänglich zu machen. Im Sinne eines Qualitätsprozesses wurde eine gestalterische Anpassung an Seiten der Fachgesellschaften gewählt. Ergänzend stellen sich engagierte Mitglieder mit ihrer Krankheit, aber auch ihren Ambitionen in kurzen Videos vor.

Rheuma-Preis

Als öffentliche und damit medienwirksame Würdigung von Unternehmen, die für Personen mit Rheuma gemeinsam partnerschaftliche Lösungen für eine langfristige berufliche Einbindung gefunden haben, wurde der Rheuma-Preis initiiert und nun seit Jahren erfolgreich fortgesetzt (■ Tab. 2). So kann auch diese Initiative zu einem Wandel der öffentlichen Wahrnehmung beitragen und darüber hinaus Entscheider aus Politik, Wirtschaft und Gesundheitswesen motivieren und überzeugen, die berufliche Situation von Menschen mit chronisch entzündlichem Rheuma zu verbessern.

Rheuma-Online

Im Jahr 1997 gegründet als Online-Informationsplattform, werden unter dem organisatorischen Dach eines durch Werbung finanzierten Verlages von 30.000 Nutzern 780.00 Beiträge in verschiedenen offenen und geschlossenen Foren gepostet und durch Informationen zu Kongressen, Krankheiten und Versorgung ergänzt. Rheuma-Online ist mit berichtet über 300.000 Besuchern die am meisten frequentierte deutschsprachige Website zum Thema Rheuma [15].

Relevanz medialer Aktivität für die Versorgung

Viele Aktionen führen, einzeln betrachtet, nur zu einer geringen Änderung der Wahrnehmung und des Verhaltens, in ihrer Summe und Vielfalt haben sie aber das Potenzial, breitere Schichten zu erreichen und das Verhalten, hier die Früherkennung einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung, zu verbessern. Aber nur wenn die Aufklärung und Sensibilisierung mit dem Angebot der raschen fachärztlichen Diagnostik kombiniert wird, kann der erhoffte Effekt einer frühen Vorstellung und Behandlung auch erreicht werden. Trotz nur 1,5 rheumatologischen Betten und 0,5 Niederlassungen je 100.000 Einwohnern ist durch das Angebot der „run in“-Sprechstunde für Düsseldorfer Bürger der Anteil an Patienten mit früher entzündlich rheumatischer Erkrankung

UNVERSTÄNDNIS
 WEHWEHCHEN
 ZIPPERLEIN
 ALTE LEUTE KRANKHEIT
 HARMLOS
 BAGATELLE

RHEUMAPATIEN MÜSSEN NICHT NUR
 GEGEN IHRE KRANKHEIT KÄMPFEN.



Rheuma macht alles zur Qual.
Früherkennung rettet.

www.rheuma-check.de

www.rheuma-check.de



Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

**MEHR
 DIAGNOSE
 WAGEN**



Zu-Spät-Erkennung
 Zur Früherkennung
www.rheuma-check.de

**RHEUMA AUF
 MIT-DEINEN VORURTEILEN!**

**RHEUMA SCHMERZT
 AUCH HARTE TYPEN.**

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

**GEGEN SPÄTERKENNUNG
 WWW.RHEUMACHECK.DE**

**Beobachten Sie bei
 sich Schwellungen
 an Fingern und
 Handgelenken?**

Rheuma kann jeden treffen. www.rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

Schenken mit
Rheuma.



Früherkennung hilft. Rheuma-check.de

Die Kampagne zur Aufklärung über Rheuma wurde im Fachbereich Design der Fachhochschule Düsseldorf entwickelt. Sie ist entstanden auf Initiative des Lehrstuhls für Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wird gefördert von Abbott Immunology und Wall.

in unserer Einrichtung höher als im Vergleich mit anderen Universitätskliniken oder rheumatologischen Versorgern. Zwei Drittel unserer Erstvorstellungen mit rheumatoider Arthritis haben eine Symptombdauer unter 3 Monaten, 80 % unter 6 Monaten und 90 % unter 12 Monaten (mediane Symptombdauer über die letzten 6 Jahre 2 Monate, im Vergleich deutschlandweit Median 6 Monate, in dem niederländischen Früharthritiszentrum in Leiden hat nur ein Drittel der Patienten eine Krankheitsdauer unter 3 Monaten; [1]). Der Anteil junger Pa-

Abb. 3 ◀ **a Scrabble** – Rheuma ist ein bekannter Begriff. Was sich alles dahinter verbirgt, ist weitgehend unbekannt. Kreuzworträtsel klären auf. Die Lösung ist immer die gleiche: Rheuma. Design: Patrick Werth. **b Unberührbar** – Schraubendreher, Haare bürsten, Zähneputzen – die einfachsten Dinge fallen schwer mit Rheuma. Der Stacheldraht dient als Symbol für den Schmerz, der damit verbunden ist. Design: Humberto Gregorio. **c Status-Check** – Rheuma ist eine echte Volkskrankheit, die wirklich jeden treffen kann: selbst die Jungen, selbst die Reichen, selbst die Coolen. Design: Alexandra Berger, Julia Warnecke. **d Rheum-A-B-C** – Buchstaben sind auch nur Menschen. Fast alle Typen verfügen über Gelenke. Wehe, wenn sie Schaden nehmen. Dann lässt sich R H E U M A nur stockend buchstabieren. Design: Sylvia Skarbek. **e Protest** – Rheuma ist schlecht, Rheuma ist ungerecht. Rheumatiker aller Länder, vereinigt Euch! Gegen die Krankheit! Für die Forschung! Für gute Besserung! Dies ist ein Aufruf zur Solidarität: Wir fordern die Rheumarevolution. Design: Arne Stach. **f Röntgenschirm** – Rheumatische Schäden können gravierend sein. In schweren Fällen führen sie zu extremen Deformationen der Gliedmaßen. Ein Röntgenbild sagt mehr als tausend Worte, v. a. wenn es, wie in der Arztpraxis, an einem Leuchtkasten angebracht ist. Design: Daniel Bürger, Sandra Hoferer. **g Typisch** – „Rheuma kriegen nur Alte.“ „Rheuma kriegt man schon kuriert.“ „Rheuma tut ja nicht so weh.“ Überzeichnete Charaktere „rheumen“ auf mit vielen Vorurteilen. Design: Heike Hilterscheid, Franziska Lopau. **h Street-Check** – Was ist eigentlich Rheuma? Und was verbirgt sich eigentlich hinter diesem Rheuma-Check? Fragen über Fragen. Plakate stellen sie öffentlich zur Schau. Und plötzlich fühlt sich jeder angesprochen. Design: Daniel Bürger, Sandra Hoferer. **i Ungelungen** – Normalerweise geht einem alles so leicht von der Hand. Doch, ach: Wehe, wenn der Alltag zur Qual wird. Dann erscheinen die missglückten Dinge des Lebens als sekundäre Symptomträger. Design: Kristina Wiessner. (Mit freundl. Genehmigung © DGRh Rheumazentrum Rhein-Ruhr. Alle Rechte vorbehalten)

tienten unter 40 Jahren (die am meisten von der Kampagne profitieren sollten) ist bei uns mit 16,3 % doppelt so hoch wie im Durchschnitt der in der Kerndokumentation dokumentierenden Einrichtungen (7,3 %) bzw. Universitätskliniken (9,5 %), aber auch alle anderen Altersstufen an Patienten mit rheumatoider Arthritis unter dem 60. Lebensjahr sind häufiger vertreten als im Durchschnitt. Der Anteil der unter 40-Jährigen ist auch bei anderen Krankheiten des Bewegungsapparates wie Spondyloarthritis (36 % vs. 27,1 %), Psoriasisarthritis (18,8 % vs. 10,5 %), Systemsklerose (16,0 % vs. 8,1 %) und Sjögren-Syndrom (25,9 % vs. 16,4 %) höher als im Vergleich [1] obwohl die „run in“-Sprechstunde (nur, aber quasi konkurrenzlos) das regionale Einzugsgebiet bedient und der Altersdurchschnitt in Düsseldorf mit einem Anteil der Einwohner zwischen 18. und 50. Lebensjahr von 46 % nur gering über dem Bundesdurchschnitt (41 %) liegt, identisch zu anderen Metropolen (Berlin 45 %), aber sogar niedriger als an kleineren Universitätsstädten (Freiburg 50 %) ist (Bevölkerungspyramiden der statistischen Ämter der Städte und Bundesamt, Stand 12.2017).

Rheuma im Film

Während in der klassischen bildenden Kunst schon durch den relevanten Anteil betroffener Künstler entzündlich rheumatische Erkrankungen sichtbar sind (Rheuma im Spiegel der Kunst, dieses Heft), ist der klassische Erzählfilm diesbezüglich unauffällig. So ist auch die einzige herausragende Filmproduktion, die dieses Thema behandelt, ein biografisches Porträt einer erkrankten Künstlerin (Maudie; [8]). Kooperationsprojekte mit Filmhochschulen wären auch hier ein möglicher Weg, das Thema breiter, z. B. über einen Kurzfilmwettbewerb, wahrnehmbar zu machen.

Rheuma in der Werbung

Sport, Musik und Natur als Eyecatcher sind in der Werbung alltäglich. Sie sind positiv belegt und vermitteln assoziative Gefühle. Rheuma ist als Eyecatcher für eine davon unabhängige Werbung

durch die negativ behaftete Fokussierung auf die ältere Bevölkerung unüblich. Mit einem provokanten Auftritt nutzte das traditionelle Berner Kaufhaus Loeb im Sommer 2017 gerade dieses Klischee und stellte jugendliche Schaufensterpuppen hinter lebensfroh gestaltete Rollatoren, die eine hohe Lebensqualität trotz körperlicher Einschränkungen vermittelten (Abb. 1). Ein derart entkrampfter Umgang wird die Sichtweise zukünftig erleichtern können und sicher die Diskussion nicht nur über die dargestellten Kleidungsstücke, sondern über Lebensqualität und Einschränkungen enttabuisieren.

Was der Rheumatologie fehlt, ist zweifellos auch ein persönliches Testimonial (Testimonial bezeichnet in der Werbung im Englischen die konkrete Fürsprache für ein Produkt, eine Dienstleistung, eine Idee oder Institution durch eine Person, die der Zielgruppe meist bekannt ist und mit ihrem Auftritt die Glaubwürdigkeit der Werbebotschaft erhöht) eines in der Öffentlichkeit stehenden Prominenten, sei es an „Rheuma“ interessiert, respektive sogar betroffen. Gründe hierfür sind auch wieder Bedenken, gepflegte Zurückhaltung und mutmaßlich Vorurteile gegenüber der Krankheit selber. Unschwer bleibt zu erkennen, dass es „unsexy“ ist, für „Rheuma“ Werbung zu machen. Auch das sollte in Zukunft geändert werden.

Fazit

Das Selbstverständnis der Rheumatologie entspricht auch 90 Jahre nach Gründung der Fachgesellschaft nicht den Ansprüchen. Mediale Aktivität ist daher weiter nötig, um die immer noch vorherrschende Meinung, „Rheuma ist eine Erkrankung alter Menschen“ aufzuweichen.

Um etwas zu bewegen, bedarf es eines Konzeptes, professioneller Unterstützung, juristischer Beratung, Kreativität und Geduld. Die Wege der reinen sachlichen Aufklärung müssen dabei auch verlassen werden können. Provokation und Konfrontation verändern die Wahrnehmung nachhaltig. So können dann auch jüngere Betroffene eher realisieren, an Rheuma erkrankt zu sein.

Um die Latenzzeit zur Erstvorstellung, Diagnostikstellung und Behandlung opti-

mal zu verkürzen, müssen aber zusätzlich Angebote der zeitnahen Erstvorstellung bei einem Rheumatologen geöffnet werden. Nur so können das therapeutische Fenster genutzt, die Prognose entscheidend verbessert und Kosten für die Gesellschaft und die soziale Last im Gemeinwohl deutlich reduziert werden.

Vernetzung medialer Aktivitäten erhöht die Findbarkeit und damit die Relevanz. Für Rheumazentren, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen besteht sicher weiter Optimierungsbedarf. Der einzelne Rheumatologe kann hier wenig bewegen und sollte bei Aktivitäten, die über die Praxiswerbung hinausgehen, die juristischen Hürden beachten.

Das Thema entzündlich rheumatischer Erkrankungen wird fast nie zufällig thematisiert. Lassen Sie uns daher das scheinbar Unwägbar gemeinsam angehen und weiter verbreiten, denn „Rheuma kann jeden treffen“!

Korrespondenzadresse

Dr. med. O. Sander

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, Düsseldorf, Deutschland
sander@med.uni-duesseldorf.de

Danksagung. Das Rheumazentrum Rhein-Ruhr hat Projektförderungen durch die Firmen AbbVie, BMS, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und UCB erhalten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Sander, W. Korfmacher, B. Ostendorf und M. Schneider haben Vortragshonorare durch die Firmen AbbVie, Actelion, BMS, Boehringer, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und UCB erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Achtelstetter S, Bischoff S, Förster G, Huscher D, Thiele K, Zink A (2017) DRFZ Einrichtungsauswertung der Kerndokumentation 2015, Berlin Februar 2017
- Barhamain AS, Magliyah RF, Shaheen MH, Munassar SF, Falemban AM, Alshareef MM, Almoallim HM (2017) The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open Access Rheumatol* 9:139–150
- Bundesärztekammer (2017) Arzt, Werbung, Öffentlichkeit. Hinweise und Erläuterungen. Dtsch Arztebl. https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.baek.arzt_werbung_oeffentlichkeit01
- Diazaraque R, Scott C (2009) From me to you (without love): the arthritis patient journey from symptom onset to medical diagnosis [SAT0503]. *Ann Rheum Dis* 68(Suppl 3):705
- Heinert J, Iking-Konert C, Blumenroth M, Sander O, Richter J, Schneider M (2010) Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit. *Z Rheumatol* 69:743–748
- ARD-alpha (2016) Rheuma - Leben mit dem Reißen im Gelenk. <https://www1.wdr.de/mediathek/video/sendungen/planet-wissen-br/video-rheuma---leben-mit-dem-reissen-im-gelenk-100.html>. Zugriffen: 28. Dez. 2017
- Ärztekammer Nordrhein (2015) Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte https://www.aekno.de/page.asp?pagelD=57#_27. Zugriffen 28.12.17
- Internationale Filmfestspiele Berlin (2017) Filmdatenblatt https://www.berlinale.de/de/archiv/jahresarchive/2017/02_programm_2017/02_Filmdatenblatt_2017_201712424.php. Zugriffen 28.12.17
- Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (2016) Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens <https://www.gesetze-im-internet.de/heilmwergb/HWG.pdf>. Zugriffen 28.12.17
- Pichai S (2017) Google <https://www.google.de/search?q=Rheuma>. Zugriffen 28.12.17
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2017) Rechtliche Grundlagen des Marketings <http://www.kbv.de/html/4400.php>. Zugriffen 28.12.17
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (2017) Schleife zeigen <https://www.welt-aidstag.de/werdeaktivindex.php/schleife-zeigen/> Zugriffen 28.12.17
- Oliver S, Bosworth A, Airoidi M, Bunyan H, Callum A, Dixon J, Home D, Lax I, O'Brien A, Redmond A, Ryan S, Scott DG, Steuer A, Tanner L (2008) Exploring the healthcare journey of patients with rheumatoid arthritis: a mapping project – implications for practice. *Musculoskeletal Care* 6(4):247–266
- Pelaez I, Infante C, Quintana R (2015) Help-seeking trajectory in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 34:517–528
- Langer A (2018) rheuma-online Krankheitsbilder Therapie Medikamente Selbsthilfe Austausch <https://www.rheuma-online.de>. Zugriffen 28. Febr. 2018
- Sheppard J, Kumar K, Buckley CD, Shaw KL, Raza K (2008) 'I just thought it was normal aches and pains': a qualitative study of decision-making processes in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47(10):1577–1582
- Simons G, Mallen CD, Kumar K, Stack RJ, Raza K (2015) A qualitative investigation of the barriers to help-seeking among members of the public presented with symptoms of new-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 42(4):585–592
- Stack RJ, Llewellyn Z, Deighton C, Kiely P, Mallen CD, Raza K (2014) General practitioners' perspectives on campaigns to promote rapid help-seeking behaviour at the onset of rheumatoid arthritis. *Scand J Prim Health Care* 32(1):37–43
- Townsend A, Adam P, Cox SM, Li LC (2010) Everyday ethics and help-seeking in early rheumatoid arthritis. *Chronic Illn* 6(3):171–182
- van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH (2010) Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 62(12):3537–3546
- Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W, Müller-Ladner U, Rautenstrauch J, Specker C, Schneider M (2017) Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016. *Z Rheumatol* 76:195–207

Interprofessionelle Ausbildung auf dem Weg zum Arzt und Physiotherapeuten in einem kompetenzorientierten Curriculum

Zusammenfassung

Einleitung: Interprofessionelles Lernen ist sinnvolle Voraussetzung eines zukünftigen interprofessionellen Handelns. Strukturelle Änderungen in der Ausbildung bieten die Möglichkeit, neue Konzepte einzuführen. Rheumatische und muskuloskelettale Erkrankungen (RMD) werden von Medizinerinnen und Physiotherapeuten vorgebeugt und behandelt.

Projektbeschreibung: Ein komplexes, longitudinales interprofessionelles Lehr- und Lernkonzept für angehende Mediziner und Physiotherapeuten wurde für alle Qualifikationsstufen der Ausbildung (Anatomie, körperliche Untersuchung, Krankheitslehre, Therapie) entwickelt. Große Abschnitte der Lehre zu RMD werden gemeinsam bestritten. Die Lernzufriedenheit wird kontinuierlich und vergleichend evaluiert. Der Lernerfolg wird in praktischen Prüfungen und Klausuren überprüft.

Ergebnis: Die interprofessionelle Lehre wurde vor 2 Jahren für 420 Studierende im 1. Studienjahr und 360 Studierende im 4. Studienjahr sowie 40 angehende Physiotherapeuten im 1. und 3. Ausbildungsjahr eingeführt und bis jetzt fortgesetzt. Die dokumentierte Lehr- und Lernzufriedenheit ist hoch und liegt deutlich über dem Durchschnitt aller Lehrbereiche (Zufriedenheit RMD Note 2,4, Durchschnitt aller 3,3). Die Bestehensquote der Abschlussprüfungen liegt bei 94%. Alle Befragten befürworten die Fortsetzung der interprofessionellen Lehre.

Schlussfolgerung: Interprofessionelle Lehre zu RMD kann für angehende Mediziner und Physiotherapeuten in verschiedenen Qualifikationsstufen erfolgreich umgesetzt werden.

Schlüsselwörter: Interprofessionelles Lernen, Physiotherapie, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Patient Partner

Oliver Sander¹
Regine Schmidt²
Gerd Rehkämper³
Tim Lögters⁴
Christoph Zilkens⁵
Matthias Schneider^{6,7}

1 Heinrich-Heine-Universität
Duesseldorf, Poliklinik,
Funktionsbereich & Hiller
Forschungszentrum für
Rheumatologie, Düsseldorf,
Deutschland

2 Universitätsklinikum
Düsseldorf
Ausbildungszentrum,
Fachbereich Physiotherapie,
Düsseldorf, Deutschland

3 Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Institut für
Anatomie I, Düsseldorf,
Deutschland

4 Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Klinik für Unfall
und Handchirurgie,
Düsseldorf, Deutschland

5 Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Orthopädische
Klinik, Düsseldorf,
Deutschland

6 Heinrich-Heine-Universität
Duesseldorf,
Funktionsbereich & Hiller
Forschungszentrum für
Rheumatologie, Düsseldorf,
Deutschland

7 Heinrich-Heine-Universität
Duesseldorf, Medizinische
Fakultät, Studiendekanat,
Düsseldorf, Deutschland

1. Einleitung

Die nahezu regelhafte Notwendigkeit interprofessionellen Handelns in der medizinischen Versorgung steht einer in den staatlichen deutschen Lehrinrichtungen weitgehend fehlenden Umsetzungen in der Ausbildung der verschiedenen Disziplinen gegenüber. Basierend auf den internationalen Erfahrungen [1] wird der Ruf nach der Entwicklung von interprofessionellen Ausbildungskonzepten in Deutschland immer lauter und eine Evaluation solcher neuen Konzepte ist essentiell. Ein umfassendes Positionspapier mit Beispielen bisheriger Konzepte im europäischen Vergleich und Empfehlungen für eine Umsetzung im deutschsprachigen Raum wurde unlängst in dieser Zeitschrift veröffentlicht [2] aber auch auf der Fachberufekonferenz der Bundesärztekammer diskutiert [3], [http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62214/Interprofessionelles_Lernen_soll_zu_einer_besseren_Versorgung_fuehren]. Neben organisatorischen Hemmnissen wie unterschiedlichen Zuständigkeiten für die Ausbildung unterschiedlicher Gesundheitsberufe stehen die Lehrkonzepte in der mehr praxisorientierten Ausbildung an den Fachschulen der akademischen Ausbildung der Mediziner mit einem langen theoretischen Vorlauf gegenüber.

Die erfolgreiche interprofessionelle Lehre bedarf einer grundlegenden konzeptionellen Entwicklung unter Beteiligung der beteiligten Fachdisziplinen. Etablierte Routine und Bedenken gegen interprofessionelle Lehre müssen überwunden werden, um erfolgreiche Projekte umzusetzen [1], [4]. Mit der Einführung eines kompetenzorientierten Curriculum zum Wintersemester 2013/14 an der Heinrich-Heine Universität hat sich durch eine komplette Neustrukturierung der Ausbildung die Möglichkeit ergeben, interprofessionelle Lehre zu integrieren.

Rheumatische und muskuloskelettale Erkrankungen (RMD) stellen eine große Herausforderung in der alltäglichen Versorgung dar. Sie sind für die häufigsten Verordnungen von Medikation, Krankenschreibungen und vorzeitigen Berentungen verantwortlich, schränken die Lebensqualität deutlich ein und behindern die Partizipation [5], [6]. RMD haben oft vielfältige Ursachen und Therapiekonzepte, nicht selten mehrere gleichzeitig. Dennoch ist die universitäre Lehre in Deutschland in diesem Bereich nicht befriedigend, die bekannten Defizite konnte bisher nicht ausgeglichen werden [7], [8].

Für die Studierenden bietet der Bewegungsapparat sich durch persönliche Erfahrungen (z.B. Verletzungen), gute klinische Untersuchbarkeit (Anfassen, Begreifen) und häufig einfache mechanische Erklärungen gut für den Einstieg in die Lehre an. Physiotherapeuten und Ärzte sind an der Behandlung der RMD gleichermaßen beteiligt, haben aber in der Regel andere Zugänge und Therapiewege. Physiotherapie wird im Medizinstudium oft als eine weniger wichtige Therapie angesehen und kommt in der medizinischen Ausbildung selten in den Fokus. Physiotherapeuten sehen den Arzt oft primär als Verordner und die Kommunikation beschränkt sich in der Regel auf wenige Wörter oder Indikationsschlüssel. Wer einmal die Erfahrung interprofessioneller Visiten und Fallbesprechungen

gemacht hat, weiß, dass eine gemeinsame Beurteilung und Therapieplanung deutlich effektiver ist.

Erkrankte und auch Menschen, die RMD vorbeugen möchten, sind nicht nur als passive Empfänger einer Behandlung anzusehen sondern als aktive Teilhaber anzuerkennen, die durch ihr Verhalten aktiv vorbeugen und behandeln können. Auch sie müssen geschult werden und können in die Ausbildung integriert werden.

RMD haben verschiedene Ursachen: Die wesentlichen sind angeborene Störung, Alter, Verletzung und Entzündung. Neben Knochen und Gelenken sind Sehnen und Bänder, Muskeln, Faszien, Nerven, Gefäße, Haut, Stoffwechsel und das Immunsystem nötig, um Bewegung zu erhalten. Auch die Selbstwahrnehmung und Motivation sich selbst angemessen zu bewegen sind zentrale Faktoren zum Erhalt der Vitalität.

Kompetenzorientierte Lehre zu RMD ist daher sinnvollerweise interdisziplinär, interprofessionell und in enger Kooperation mit den Patienten umzusetzen, das Curriculum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität hat in Kooperation mit der Schule für Physiotherapie und den Patientenselbsthilfegruppen am Universitätsklinikum hierfür Raum geschaffen und ein gemeinsames Lehr- und Lernkonzept entwickelt und umgesetzt.

2. Projektbeschreibung

Die Veränderungen im Medizinstudium waren grundlegend. Vorklinik und Klinik wurden durch Qualifikationsstufen ersetzt, Kompetenzen und übergeordnete Lernziele wurden entwickelt. Die Lehre wird nun nicht mehr fachspezifisch gereiht sondern interdisziplinär Themen untergeordnet.

Im Folgenden soll die inhaltliche und formale Einbindung der RMD in die Lehre unter dem besonderen Aspekt der interprofessionellen Ausbildung dargestellt werden.

Die Lehre zu RMD wurde durch die Rheumatologie gemeinsam mit Unfallchirurgie und Orthopädie in den unterschiedlichen Qualifikationsstufen konzipiert und wird gemeinsam angeboten. Die Entwicklung des Lehrkonzeptes verlief über 4 Jahre unter gleichberechtigter Beteiligung aller interessierten Fächer unabhängig von der Profession. Die Vorschläge wurden durch die Unterrichtskommissionen der Fakultät geprüft und in den Lehrplan aufgenommen. Die Lehrenden und Vertreter der Studierenden treffen sich regelmäßig, zumindest dreimal im Lehrjahr, um die Lehre weiter zu optimieren, Unsicherheiten abzubauen und die Interprofessionalität zu stärken. Ein Koordinator steht für kurzfristige Problemlösungen zur Verfügung.

Die Physiotherapieschule stellte den Lehrplan so um, dass ein Teil der Lernenden eines Lehrjahres für die interprofessionelle Lehre zur Verfügung standen, während die anderen ihre praktische Ausbildung fortsetzten.

Die interprofessionelle Lehre wurde mit Einführung des kompetenzorientierten Curriculums in Düsseldorf zum Wintersemester 2013/14 begonnen. 420 Studierende des 1. Studienjahres, 360 Studierende des 4. Studienjah-

res und jeweils 40 angehende Physiotherapeuten des 1. und 3. Lernjahres werden seitdem jährlich integriert. Eine Fortsetzung ist geplant, zum Wintersemester 2016/17 erreichen die 2013 eingeschlossenen Studierenden die 2. Qualifikationsphase.

2.1. Erste Qualifikationsstufe

Die Untersuchung des gesunden Bewegungsapparates wird bereits im 1. Studienjahr vermittelt. Im Block „Der Mensch-Fokus Bewegung“ wird die makroskopische Anatomie des Menschen theoretisch und praktisch (Präparierkurs) an die Studierenden herangetragen. Dabei werden physikalische Grundbegriffe integrativ erläutert und durch eine enge Kooperation mit der Physiotherapieschule frühzeitig physikalische Therapiekonzepte den Studierenden in praktischen Übungen vorgestellt. Schulter, Hand, Knie, Rücken und Fuß bilden Themenschwerpunkte, die in einer Woche interdisziplinär und interprofessionell behandelt werden (siehe Abbildung 1). Inhalte der praktischen Erfahrung sind dabei die Erkennung des Normalen, der Variabilität des Normalen aber auch erste Abweichungen vom Normalen, z.B. Fehlhaltung des Rückens, Beckenschiefstand, etc.. Orthopäden und Unfallchirurgen erklären häufige und typische Verletzungen, die auf physikalischen Grundlagen basieren und die Anatomie besser verstehen lassen. Gleichzeitig werden Konzepte zum Erhalt des gesunden Bewegungsapparates vorgestellt (Rückentraining, Training zur Stabilisierung der Knie, ...). Hierzu konnten erfahrene Physiotherapeuten und renommierte Trainer (z.B. eines ortsansässigen deutschen Leistungszentrums) gewonnen werden (siehe Abbildung 1).

Tutoren (fortgeschrittene Lernende der Physiotherapie (PT) und Medizinstudenten höherer Qualifikation) erklären den Erstsemestern die Untersuchungstechniken am Menschen und üben sie. Physiotherapeutische Behandlungen werden in Arbeitsstationen erfahren. Angehende Physiotherapeuten haben die Möglichkeit, an der makroskopischen Anatomie zu partizipieren.

Die Erhebung der Anamnese wird im 2. Semester durch Allgemeinmediziner vermittelt. Patienten der regionalen Morbus Bechterew Selbsthilfegruppe stehen dabei als Übungspersonen zur praktischen Anwendung den Studierenden zur Verfügung. Anschließend können die angehenden Mediziner in einem ersten Hausarztpraktikum die Anamnese und Untersuchung des Bewegungsapparates anwenden. Eine standardisierte Dokumentation wurde dafür entwickelt (siehe Abbildung 2). Die beteiligten Hausärzte haben an einem Training zu den Untersuchungstechniken durch studentische Tutoren teilgenommen.

Die angehenden Physiotherapeuten unterstützen die regelmäßigen REHA-Sport Veranstaltungen der Selbsthilfegruppen und sammeln Erfahrung in der Anleitung von Gymnastikgruppen. Eine Beteiligung interessierter Medizinstudenten an den REHA-Sport Veranstaltungen im Rahmen eines noch zu ergänzenden Wahlcurriculums ist geplant.

Im 3. Studienjahr wird den Studierenden der Medizin tiefergehendes Wissen zu klinischer Diagnostik, Differentialdiagnostik, ärztlichem Handeln und Immunologie (Infektion und Abwehr) vermittelt. Da diese nur einen partiellen Bezug zu RMD haben und für den angehenden PT nicht relevant sind, wurde auf eine Beteiligung der angehenden Physiotherapeuten verzichtet.

2.2. Zweite Qualifikationsstufe

Ab dem 4. Studienjahr werden mehrere 4 wöchige Praxisblöcke mit Unterricht „am Krankenbett“ (Ambulanz oder Operationsaal) angeboten, von denen auch einer in mit RMD befassten Fachbereichen stattfindet. Diese wurden bereits in dieser Zeitschrift bereits vorgestellt [9]. Die Lernenden der PT hospitieren wie die angehenden Mediziner in der Rheumaambulanz.

Die durch einen festen Stundenplan strukturierte Ausbildungsphase der 2. Qualifizierungsstufe zur RMD ist ein 4 wöchiger Studienblock „Bewegungsapparat“. Die Lernenden der PT des 3. Lehrjahres nehmen gleichberechtigt an dem kompletten Studienblock teil. Sie schreiben auch gemeinsam die gleiche Abschlussklausur (Multiple Choice). Die 60 Unterrichtsstunden Lehre teilen sich auf in 24 Stunden Vorlesung (für jeweils 90 Studierende, 10 Lernende der Physiotherapie) und 36 Stunden Seminar (in Gruppen von 15 Studierenden und 2 Lernende der Physiotherapie) sowie einer Woche zum Eigenstudium an Fällen (CASUS) und Prüfungsvorbereitung.

Wochenweise werden Schwerpunkte auf Altern des Bewegungsapparates, Unfälle und Entzündungen gelegt. Der Unterricht baut auf Fälle auf, die zu Wochenbeginn an Kleingruppen initiiert werden. Neben den Kernfächern werden wichtige Aspekte durch z.B. Humangenetik, Neuropathologie, Mikrobiologie, Psychosomatik, Epidemiologie in Seminaren vermittelt und zum Wochenabschluss erfolgt eine Zusammenfassung unter allgemeiner medizinischer Sichtweise (siehe Abbildung 3).

Die angehenden Physiotherapeuten bieten auch in diesem Studienblock ein doppelstündiges Seminar als Parcours an. Geschulte Patienten, die in der Rheumaliga organisiert sind, stehen in einem Seminar für die spezielle Untersuchung, Umsetzung im Alltag und Information zu Krankheitsverarbeitung, Hilfsmitteln etc. zur Verfügung <https://www.rheuma-liga.de/aktivitaeten/projekte/detailansicht/news/patient-als-partner/>. Anhand von Schauspielpatienten werden belastende Kommunikationssituationen (belastende Aufklärungsgespräche) geübt und reflektiert.

2.3. Dritte Qualifikationsstufe

Die Studierenden treffen im praktischen Jahr mit den auf den Stationen praktisch eingesetzten angehenden Physiotherapeuten zusammen und haben die Möglichkeit, die Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes (gemeinsam) zu betreuen. Studierende und Lernende werden gleichzeitig als Tutoren für die nachfolgenden Semester eingesetzt.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr
08:15	Klinische Vorlesung	Makroskopische Anatomie			
09:15	MakroAnatomie	Mikroskop. Anat.		Physik	Physiotherapie
10:30	MikroAnatomie Seminar				
11:15					
12:00					
12:30		Makroskopische Anatomie Seminar am Präpariertisch		MikroAnatomie Seminar	Makroskopische Anatomie Seminar am Präpariertisch
13:15					
14:00					
14:45					
15:00					
16:00			klinische Untersuchung		
16:45			Physiotherapie		
17:30					
18:15					

Vorlesungs-/Seminarinhalte Anatomie mit Zielen

allochthone Muskulatur des Rückens - das Übergreifen von Kopfmuskeln und Muskeln der oberen Extremität auf den Rumpf zu erkennen. Lehrfilm „Regio cervicalis posterior“

Bau der Wirbel, ihre Gelenke und autochthone Muskulatur des Rückens - sich die funktionelle Grundorganisation des M. erector spinae zu erarbeiten und die dreidimensionale Architektonik der Wirbelsäule zu erkennen (Lordose, Kyphose, Knochenpunkte). Lehrfilm „Autochthone Rückenmuskulatur“

Hüftgelenk mit Bändern - die Grundlagen der 180°-Extension im Hüftgelenk zu begründen

Muskeln der Glutealregion - die Stabilisierungsmöglichkeiten des Beckens zu erkennen. Lehrfilm „M. gluteus maximus und M. piriformis mit Aa. gluteae und Nn. Glutei“

ischiocrurale Muskulatur - Innen- und Aussenrotation im Kniegelenk zu verstehen und die Bedeutung der Begriffe passive und aktive Insuffizienz zu durchdringen. Lehrfilm „Ischiocrurale Muskulatur“

Physiotherapie Projekt „Aktive Pause“

Klinik Rücken Vorlesung Prof. Dr. Krauspe (Orthopädische Klinik)

Abbildung 1: Stundenplan 1. Semester, 11. Semesterwoche, Thema Rücken, exemplarisch für eine Seminargruppe
Vorlesungen 8.15-10.30, danach Seminar bzw. praktischer Unterricht, interprofessionel konzeptierter Unterricht mit roter Schrift

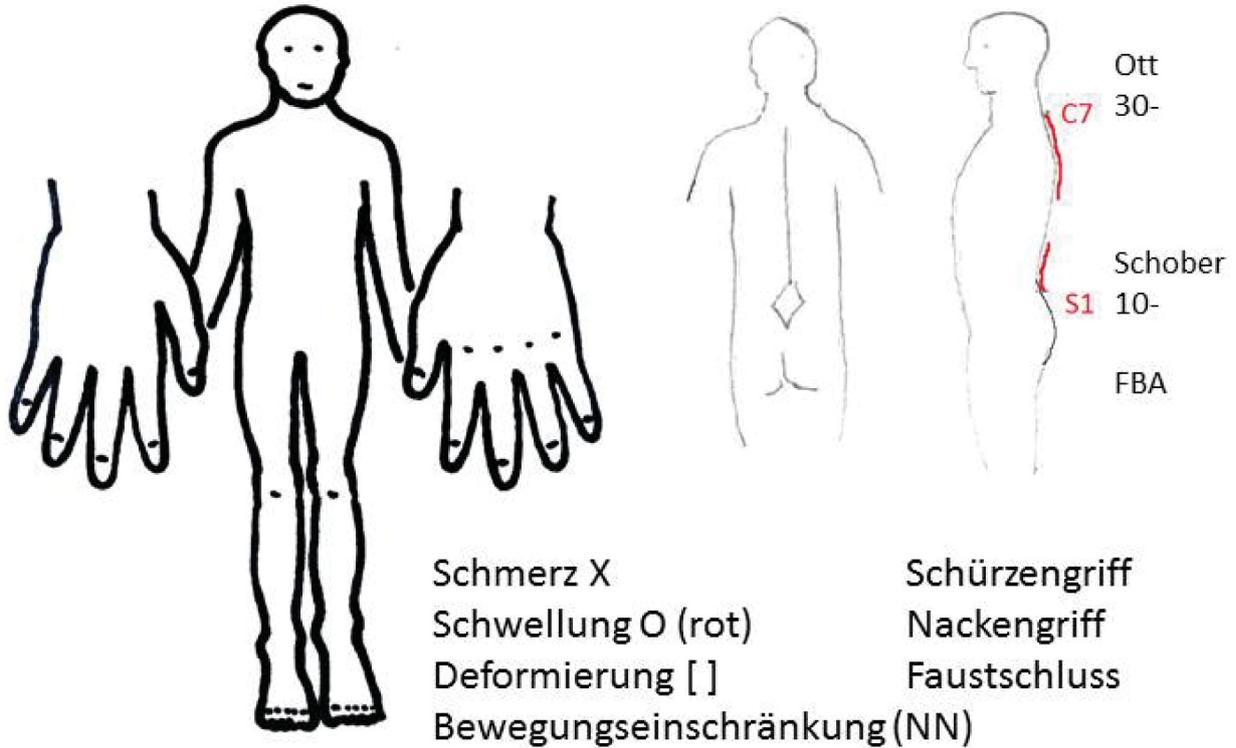
Klinische Untersuchungstechniken am Mitstudenten/Patienten Rücken

- Inspektion
 - Feststellung der Form der Wirbelsäule
 - in der seitlichen Ansicht: LWS-Lordose, BWS-Kyphose, HWS-Lordose.
 - in der dorsalen Ansicht: Erkennen einer Skoliose
 - Schulterhochstand, Rippenbuckel
 - Asymmetrie der Taillen und Haut
 - Feststellung von Beinlängendifferenzen
 - Beckenschiefstand
 - Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper infolge Osteoporose
 - Hyperkyphose der BWS und Tannenbaumphenomen
- Palpation
 - Knochenpunkte
 - Vertebra prominens C7
 - Dornfortsätze
 - Beckenschaufel
 - Druck- und Schüttelschmerz
 - Klopfschmerz der Wirbelsäule
 - Stufenbildung, Lockerung
- Funktion: aktiv und passiv
 - HWS
 - Flexion/Reklination: 35-45°
 - Rotation bei unflektierter Kopfhaltung: 60-80°
 - Lateralflexion: 45°
 - Kinn-Sternum-Abstand
 - bei maximaler Flexion (0cm)
 - Reklination (18 cm)
 - Flèche – Hinterhaupt-Wandabstand (0 cm)
 - messbarer Abstand zwischen Okziput und der Wand, an die sich der Patient mit dem Rücken anlehnt.
 - BWS und LWS
 - Atembreite im 4. Intercostalraum
 - (> 5 cm, abhängig von Geschlecht und Alter)
 - Finger-Boden-Abstand (0 cm)
 - Der Finger-Boden-Abstand ist z.T. ein Maß für die Flexionsfähigkeit der LWS, doch hängt er auch von der Beweglichkeit der Hüftgelenke und der Dehnbarkeit der ischiokruralen Muskulatur ab.
 - Schober'sches Maß (Abb)
 - Abmessen von S1 des stehenden Patienten 10 cm nach kranial
 - Verlängerung der Strecke bei maximaler Beugung (10/15 cm)
 - Weniger als 3 cm sind sicher pathologisch
 - Ott'sches Maß (Abb)
 - Abmessen vom Vertebra prominens (HWK 7) des stehenden Patienten 30 cm nach kaudal
 - Verlängerung der Strecke bei maximaler Beugung auf mindestens 33 cm

(Fortsetzung)

Abbildung 1: Stundenplan 1. Semester, 11. Semesterwoche, Thema Rücken, exemplarisch für eine Seminargruppe
Vorlesungen 8.15-10.30, danach Seminar bzw. praktischer Unterricht, interprofessionel konzeptierter Unterricht mit roter Schrift

Name _____ Datum _____



Schulter

Adduktion/Abduktion: 20-40° - 0 - 180°
 Anteversion/Retroversion: 150-170° - 0 - 40°
 Innen-/Außenrotation in Adduktion: 95° - 0 - 40-60°

Ellenbogengelenk

Streckung/Beugung 0° - 0 - 140°
 Pronation/Supination je 90° bei gebeugtem Ellenbogen

Handgelenk

Extension/Flexion 80° - 0 - 60°
 Abduktion/Adduktion 30° - 0 - 30°

Hüftgelenk

Extension/Flexion 10-15 - 0 - 130-140°
 Abduktion/Adduktion 30-45 - 0 - 20-30°
 Außenrotation/Innenrotation 40-50 - 0 - 30-40°

Kniegelenk

Extension/Flexion 0-5 - 0 - 120-150°
 Innenrotation / Außenrotation 10 - 0 - 25-30°

Fuß

OSG Flexion/Extension: 50 - 0 - 30°
 USG: Eversion/Inversion: 30 - 0 - 60°
 Zehengrundgelenke: Extension/Flexion: 45 - 0 - 70°

HWS

Flexion/Reklination: 35-45 °
 Rotation: 60-80°
 Lateralflexion: 45°
 Kinn-Sternum-Abstand bei maximaler Flexion (0cm) und Reklination (18 cm)

BWS und LWS

Atembreite > 5 cm
 Finger-Boden-Abstand (0 cm). Der Schober'sches Maß
 - Abmessen von S1 des stehenden Patienten 10 cm nach kranial, Verlängerung der Strecke bei maximaler Beugung (10/15 cm). Weniger als 3 cm sind sicher pathologisch.

Ott'sches Maß

- Abmessen vom HWK 7 des stehenden Patienten 30 cm nach kaudal, Verlängerung der Strecke bei maximaler Beugung auf mindestens 33 cm

Untersucher _____ Kommentar _____

Abbildung 2: Standardisierter Dokumentationsbogen für das Hausarztpraktikum

Montag			Dienstag		
Seminarwoche Altern	Seminarwoche Verletzung	Seminarwoche Entzündung	Seminarwoche Altern	Seminarwoche Verletzung	Seminarwoche Entzündung
Einführung			Unfallchirurgie Prinzipien der Frakturbehandlung		
Endokrinologische Ursachen von Knochenerkrankungen			Unfallchirurgie Prinzipien der Behandlung von Schaffraktionen		
Orthopädie Dickes Gelenk	Unfallchirurgie „Find the fracture“ – Fraktur- und Weichteilklassifikationen	Rheumatologie Fallbeispiele entzündlicher Gelenkerkrankungen	Orthopädie Tumor	Unfallchirurgie Hüftnahe Frakturen	Unfallchirurgie Infektion nach Osteosynthese
Orthopädie Schulter	Unfallchirurgie Osteosynthesetechniken	Rheumatologie Patientensicht	Orthopädie Klumpfuß	Unfallchirurgie Verletzungen der Hand	Mikrobiologie Septische / reaktive Arthritis: Ursachen, Diagnose und Behandlung
		<i>Rheumatologie Spondyloarthritis</i>	Gefäßchirurgie TVT	Pharmakologie "Akute Schmerztherapie" (NSAR/Coxibe)	
Donnerstag			Freitag		
Seminarwoche Altern	Seminarwoche Verletzung	Seminarwoche Entzündung	Seminarwoche Altern	Seminarwoche Verletzung	Seminarwoche Entzündung
Orthopädie Schulter			Rheumatologie Vaskulitiden - Klinik und Diagnostik		
Orthopädie Knie			Rheumatologie Vaskulitiden - Therapie		
Zahnärztliche Prothetik Myoarthropathien des Kausystems)	Unfallchirurgie Verletzungen des Kniegelenks	Neurologie Muskelerkrankungen,	Rehabilitation Rheumatologie Geschichte, Therapie Beispiel RA / SPA / SLE und Kosten der Krankheit, indirekte Kosten degenerativ		
Physiotherapieparcours	Unfallchirurgie Frakturen im Kindesalter	Neuropathologie Stellenwert der Muskelbiopsie bei der Diagnostik	Rehabilitation Orthopädie Behandlungsprinzipien, Hilfsmittel, REHA-Phasen, Fälle		

Abbildung 3: Stundenplan 4. Lehrjahr, exemplarisch für eine Woche, Vorlesungen 8.15-10.00 Uhr, freitags bis 12 Uhr (hellgrau), übrige als Seminar (dunkel) bzw. praktischer Unterricht. Dargestellt jeweils eine Unterrichtsstunde, Durchgehend Interprofessionell, Mittwochs ist kein Unterricht im Studienblock.

Physiotherapie- parcours	Mikrobiologie Weichteilinfektion en: Notfälle, nosokomial – Diagnose und Behandlung	Allgemein- medizin / Psycho- somatische Medizin Rheumatoide Arthritis: Breaking bad news	Orthopädie Wirbelsäule	Psycho- somatische Medizin Psycho- somatische Erkrankungen des Bewegungs- apparats	Rheuma- tologie Therapie- strategien
Gefäßchirurgie pAVK			Orthopädie Knieprothese	Psycho- somatische Medizin Psycho- somatische Erkrankungen des Bewegungs- apparates	Rheuma- tologie Fallbe- sprechun- gen
		Orthopädie Spondylo- diszitis	Allgemein- medizin Gonarthrose: konservative Therapie	Allgemein- medizin Proximale Femurfraktur: ambulante Nachsorge, Sturzpräven- tion	Allgemein- medizin Rheuma- toide Arthritis: Coping, Chronic care

Weitere Vorlesungen der anderen 2 Wochen im Studienblock

Arterielle Gefäßverschlüsse, Prinzipien von Gelenkfrakturen - obere Extremität/- untere Extremität,
Weichteilverletzungen und Rekonstruktion

Orthopädie Hüfte – Kind/Erwachsene, Skoliose, Kollagenosen, Public Health Epidemiologie von Erkrankungen
des Bewegungsapparats: Häufigkeit, Risikofaktoren, Evidenzbasierung und 'Kosten-Nutzen-Aspekte' von
Interventionen, Präventionsmaßnahmen etc., Information von Patienten Psychosomatische Medizin
Diagnostische Kriterien der somatoformen Störungen, ätiopathogenetische Modelle, Prinzipien der
psychotherapeutischen Behandlung, Radiologie Systematische Bildanalyse - Checkliste, Normalbefund, Typische
Röntgensymptomatologie Arthrose, Arthritis, Gicht, Tumor, Fraktur, Pharmakologie Prävention und Therapie der
Osteoporose, Basistherapeutika Neurologie Motorische Syndrome

(Fortsetzung)

Abbildung 3: Stundenplan 4. Lehrjahr, exemplarisch für eine Woche, Vorlesungen 8.15-10.00 Uhr, freitags bis 12 Uhr (hellgrau),
übrige als Seminar (dunkel) bzw. praktischer Unterricht. Dargestellt jeweils eine Unterrichtsstunde, Durchgehend Interprofessionell,
Mittwochs ist kein Unterricht im Studienblock.

2.4. Evaluation

Die Lehre wird durch die Studierenden regelmäßig verpflichtend evaluiert und durch das Studiendekanat ausgewertet. Eine themengleiche Interventions- und Kontrollgruppe stand aus organisatorischen Gründen nicht zur Verfügung.

Ergänzend wurden Lehrende und Lernende des 2. Durchgangs im Sommersemester 2015 ebenfalls anonymisiert zu Ihren Erwartungen und Erfahrungen mit interprofessioneller Lehre sowie der Perspektive des Lehrkonzeptes befragt.

Bestehensquoten in den zentralen Prüfungen zu Fragen der RMD können mittelfristig zur Evaluation des Lernerfolges der angehenden Mediziner dienen.

Die Begeisterung angehender Mediziner für RMD können mittelfristig durch Bewerberzahlen in den entsprechenden Weiterbildungsstätten gemessen werden.

In der Rheumatologie gibt es durch die Kerndokumentation der kooperierenden Rheumazentren auf Patientenebene generiert langfristig prospektiv angelegte und regional auswertbare Daten zur Nutzung und Umsetzung verschiedener Therapien, so der PT bei Rheumapatienten, Funktionsstatus, Partizipation und Patientenzufriedenheit [http://dgrh.de/fileadmin/media/Forschung/Versorgungsforschung/ErwachsenenKerndok/Standardpraesentation_2013_extern.pdf]. Diese können Versorgungsrelevante regionale Trends erkennen lassen und damit der langfristigen Validierung auf der Versorgungsebene dienen.

3. Ergebnisse

3.1. Umsetzung aus Sicht der medizinischen Lehre

Das hier vorgestellte Modell nimmt die Bedeutung der einzelnen Fachrichtung in der Lehre deutlich zurück und setzt den Patienten und das Behandlungsteam in den Mittelpunkt. Es schafft die Akzeptanz verschiedener Sichtweisen und zeigt deren Nutzen auf. Neben Inhalten werden wichtige Kompetenzen gelehrt und damit real. Betroffener Patient, Physiotherapeut und Mediziner lernen miteinander und voneinander.

Die Lehrenden der makroskopischen Anatomie sehen, dass das funktionelle Verständnis des Bewegungsapparates im Präparierkurs deutlich von der Anatomie am Lebenden (Untersuchungskurs, Physiotherapie) profitiert. Alle Lehrenden, die an der Befragung teilgenommen hatten, berichteten über eigene positive Erfahrungen und unterstützten die Fortsetzung (n=7, <10%).

3.2. Umsetzung aus Sicht der Studierenden

Angehende Mediziner begrüßen die interprofessionelle Lehre grundsätzlich sehr neugierig, hatten aber keine Erwartungen (Rücklauf freiwillige Befragung n=12, 13%). Einzelne Studierende äußern die Sorge, durch den zusätz-

lichen Zeitbedarf würde Lernzeit für die Wissensabfrage in den Multiple Choice Prüfungsfragen wegfallen.

Die Studierenden im 1. Semester waren anfangs deutlich unsicherer im Umgang mit der gegenseitigen körperlichen Untersuchung als die bisher im 3. Studienjahr in der Untersuchungstechnik unterrichteten Studierenden. Dieses wurde im Verlauf durch eine mehr erklärende Einführung aufgegriffen. Die Bereitschaft zur gegenseitigen Untersuchung war bei den angehenden Physiotherapeuten deutlich ausgeprägter und konnte die Studierenden „mitreißen“.

3.4.1. Lernzufriedenheit

Die in der zentralen Evaluation der Lehre (n=37, 41% Rücklauf) gemessene Zufriedenheit der Studierenden mit der Ausbildung, der Lernzuwachs und die empfundene Strukturierung des Unterrichts liegen mit einer Durchschnittsnote von 2,4 deutlich über den Evaluationsergebnissen der anderen themenbezogenen Studienblöcke mit einer Durchschnittsnote von 3,3 (Rücklauf 30-50%, siehe Abbildung 3). Dabei schneidet die Lehre durch Physiotherapeuten bei den Studierenden mit einer Note von 1,7 besonders gut ab. Die praktische Ausbildung ist im Praxisblock an den mit RMD befassten Kliniken besser evaluiert, was eine zusätzliche Auswirkung auf die Wahrnehmung der eigenen Kompetenzen im praktischen Team vermuten lässt.

Die strukturierte Lehre durch Patienten und PT wird von den Studierenden bezüglich allgemeiner Zufriedenheit und Lernzuwachs als gleichwertig zur Lehre durch Mediziner gewertet (siehe Abbildung 4).

3.4.2. Bestehensquoten

Die in den zentralen Abschlussklausuren (Multiple Choice) überprüften Lernziele werden von der großen Mehrheit der Lernenden erreicht. Die Bestehensrate für Mediziner lag bei einer Bestehensgrenze von 60% bei 94%, 14% beendeten mit der Note sehr gut, 58% mit gut, 14% mit befriedigend und 8% mit ausreichendem Ergebnis.

Eine messbare Auswirkung der eingeführten interprofessionellen Lehre auf die Bestehensrate zentraler Prüfungen liegt noch nicht vor.

3.3. Umsetzung aus Sicht der Physiotherapeuten

Der Zugang zu den Unterrichts begleitenden elektronischen Lernmaterialien der Universität war zunächst den Lernenden der Physiotherapie nicht möglich, hierfür konnte ein gesonderter Zugang geschaffen werden.

Die angehenden Physiotherapeuten erleben die Lehr-Lernsituation mit den Medizinstudenten als gelungene Begegnung zwischen zwei Berufsgruppen, die im Sinne einer optimalen Patientenversorgung, eng verzahnt sein sollten. In der Tutorenrolle erproben die Physiotherapie-lernenden so bereits früh ein angemessenes Auftreten im Sinne einer couragierten Patientenfürsorge. Die zu-

Evaluationsergebnisse Studienblöcke SS2015 (Auszüge) ; Rücklauf 30-50%, Schulnoten 0-6)	Allgemeine Zufriedenheit		Lernzuwachs	
	Mittelwert	Median	MW	Median
Alle Studienblöcke (n=8)	3,33	3	3,22	3
Beste Beurteilung eines gesamten Studienblocks	2,2	2	2,3	2
Schlechteste Beurteilung eines ges. Studienblocks	4,4	4	3,8	4
Gesamter Studienblock Bewegungsapparat	2,4	2	2,5	2
Beste Beurteilung eines Fachs im SB BWAt	1,7	1	1,9	2
Schlechteste Beurteilung eines Fachs im SB BWA	3,9	4	4,4	5
Physiotherapie im Studienblock Bewegungsapparat	1,7	1,5	2,3	2
Seminar Rheumatologie im SB Bewegungsapparat	2,1	2	1,9	2
Vorlesung Rheumatologie im SB Bewegungsapparat	1,9	2	2,0	2
Seminar Unfallchirurgie im SB Bewegungsapparat	1,7	1	1,9	2
Vorlesung Unfallchirurgie im SB Bewegungsapparat	1,6	1	1,9	2
Seminar Orthopädie im SB Bewegungsapparat	2,6	2	2,6	2
Vorlesung Orthopädie im SB Bewegungsapparat	2,5	2	2,6	3

Beispielnennung Freitext: „Sehr gut waren die Seminare der Rheumatologen, die die Inhalte auf den Punkt bringen konnten und durch die Patient-Partners einen effektvollen Einblick in den Alltag der Betroffenen geben konnten. Auch der Parcours der Physiotherapeuten war durchweg positiv. Wir hatten die Möglichkeit ihr Berufsfeld kennenzulernen und die Physiotherapie als Bestandteil der Versorgung kennen und schätzen zu lernen. Sehr schön, etwas bei der praktischen Durchführung zu lernen. Die Comed-Kurse (Anmerkung: Training belastender Aufklärung an Schauspielpatienten) waren ein völlig neues Feld für mich, das definitiv weiter ausgebaut werden sollte. Wir lernen die Theorie der Krankheiten und in der Klinik den Umgang mit den Patienten, doch fehlt uns dafür der theoretische Hintergrund, z. B. wie man Gespräche strukturiert, wie man schlechte Nachrichten überbringt, wie man comorbide Patienten managed.“

Abbildung 4

künftigen Physiotherapeuten erleben durch ihr professionelles Auftreten als Tutoren und die neugierige Offenheit der Medizinstudenten eine hohe Wertschätzung. Die schriftliche Rückmeldung der Mediziner bezüglich des hohen Fachwissens und die motivierende Freundlichkeit der Physiotherapie wirken sich offenbar auch stimulierend auf eine intensivere Zusammenarbeit auf den Stationen im Praktikum aus. Fast alle haben in den darauffolgenden Praktika konstruktive Kontakte mit den Leuten, die sie vom Studienblock her kennen. Die konstruktive Zusammenarbeit spricht sich herum und führt dann wiederum zu weiteren Synergieeffekten bei der Therapie- und Zielabsprache am konkreten Patienten. Die Physiotherapeuten erfassen so, dass sie dazu beitragen können und sollten, Mediziner einen tieferen Einblick in physiotherapeutische Fähigkeiten zu geben, damit diese gezielter mögliche Verordnung vornehmen können. Gemeinsame Zielabsprachen unter Einbezug aller Beteiligten bieten das Fundament einer bestmöglichen Gesundheitsversorgung. Über das gemeinsame Lernen im Bewegungsmodul wird eine Zusammenarbeit „auf Augenhöhe“ durch ein adäquates Verhalten - immer im Hinblick auf die Maximalversorgung der Patienten - implizit gelebt und dadurch „ganz nebenbei“ selbstverständlich. In der standardisierten Evaluation waren alle Rückläufe (n=4, 30%) mit der interprofessionellen Lehre zufrieden.

91,7% der angehenden Physiotherapeuten bestanden die Abschlussklausur bei einer Bestehensgrenze von 50%.

4. Diskussion

Während eine interprofessionelle Lehre in medizinischen Fachschulen für verschiedene Berufe, wie sie in anderen Ländern üblich sind [10], schon organisatorisch einfacher umzusetzen ist, müssen in Deutschland unterschiedliche organisatorische Lehrformen koordiniert werden. Dieses ist auf Ebene der Lehrenden bei Bereitschaft zur Verän-

derung und Engagement noch möglich. Prüfungstermine, Ferientermine, Zugriffsmöglichkeiten auf Internetseiten stellen dann aber in der Umsetzung oft überraschend hohe Hindernisse dar. Dieses kann, wenn nur geringe Zweifel der Verantwortlichen [4] bestehen, zu einem raschen Scheitern führen. Zudem ist der Verwaltungsaufwand bei kleinen Projekten unverhältnismäßig und damit ein Hindernis, das die geringe Umsetzung erklärt.

Wir können ein seit 2 Jahren erfolgreich umgesetztes Konzept zum interprofessionellen Lernen von Patienten, angehenden Mediziner und Physiotherapeuten vorstellen. Es erfüllt nicht nur die durch das Positionspapier des GMA-Ausschusses gestellten (Mindest-)Forderungen für Interprofessionalität, Kompetenz- und Problemorientierung, Organisations-, Lern und Lehrkultur, Evaluation und Qualitätssicherung [2], sondern ist primär longitudinal für die gesamte Ausbildung/das Studium in verschiedenen Qualifikationsstufen konzipiert und wirkt sich auf einen kompletten Lehrbereich (Bewegungsapparat) aus. Die praktische Umsetzung und die nachfolgende Evaluation sind in dem hier vorgestellten Fall einfacher, als kleine Insellösungen, die nur ein Seminar betreffen. Interprofessionelle Lehre ist hier zur Selbstverständlichkeit geworden.

Erleichternd für die Planung und Umsetzung konnten wir auf den Wunsch der Fakultät für eine Umstrukturierung sowie eine Praxis und Kompetenzorientierung und ein begeistertes Team unterschiedlicher Professionen setzen. Einzelne Sequenzen wie der Physiotherapie-Parcours waren bereits zu anderen Gelegenheiten (Rheumatologische Summer School) getestet worden. Hierdurch konnte das Risiko des Scheiterns verringert werden.

Der Erfolg eines derart umfassenden Projektes ist dennoch nicht sicher vorhersehbar und nur durch regelmäßige Re-Evaluation zu sichern. Dabei sind standardisierte und verpflichtende (anonyme) Evaluationen hilfreich, solange der Rücklauf gesichert ist. Die freiwillige gezielte Evaluation war in diesem Fall zwar durchgängig wohlwollen und positiv, ist bei einem Rücklauf der Lehrenden

unter 10% aber nicht repräsentativ. Auf studentischer Ebene ist die Evaluation in weiten Teilen etabliert und kann als hilfreiche Unterstützung genutzt werden. Eine strukturierte Beteiligung der Lernenden in der Physiotherapie an der Ausbildungsplanung und Weiterentwicklung ist hingegen noch nicht umgesetzt. Dieses ist für einen langfristigen Erfolg nötig.

Eine Bestätigung des Lehrkonzeptes durch Bestehensquoten zentraler Prüfungen ist der noch offene nächste Schritt des Projektes.

Bei der Planung einer interprofessionellen Lehre sollten die in der Arbeit von Hall und Zierler [4] gut erläuterten Schritte beachtet werden, ausreichend Zeit und motivierte Mitstreiter zur Verfügung stehen. Eine direkte Übertragbarkeit der so umfassenden interprofessionellen Lehre auf andere Professionen wie Pflege, Medizintechnik etc. erscheint dennoch nicht möglich, da sich hier zwar einzelne Aspekte wie Versorgung, Bildgebung, Labordiagnostik überschneiden, die Lerntiefe für die Diagnostik und Krankheitslehre deutlich flacher ist als in der Ausbildung der Mediziner.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Abu-Rish E, Kim S, Choe L, Varpio L, Malik E, White AA, Craddock K, Blondon K, Robins L, Nagasawa P, Thigpen A, Chen LL, Rich J, Zierler B. Current trends in interprofessional education of health sciences students: A literature review. *J Interprof Care*. 2012;26(6):444-451. DOI: 10.3109/13561820.2012.715604
2. Walkenhorst U, Mahler C, Aistleithner R, Hahn EG, Kaap-Fröhlich S, Karstens S, Reiber K, Stock-Schröer B, Sottas B. Position statement GMA Committee—"Interprofessional Education for the Health Care Professions". *GMS Z Med Ausbild*. 2015;32(2):Doc22. DOI: 10.3205/zma000964
3. Genst T. Interprofessionelles Lernen. Zusammenwirken der Gesundheitsberufe. *Dtsch Arztebl*. 2015;112(13):564-565.
4. Hall LW, Zierler BK. Interprofessional Education and Practice Guide No. 1: Developing faculty to effectively facilitate interprofessional education. *J Interprof Care*. 2015;29(1):3-7. DOI: 10.3109/13561820.2014.937483
5. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. German Collaborative Arthritis Centres. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1175-1183. DOI: 10.1136/ard.2005.046367
6. Sharif B, Kopec J, Bansback N, Rahman MM, Flanagan WM, Wong H, Fines P, Anis A. Projecting the direct cost burden of osteoarthritis in Canada using a microsimulation model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.029
7. Keyßer G, Zacher J, Zeidler H. Rheumatologie: Integration in die studentische Ausbildung – die RISA-Studie. Ergebnisse einer Datenerhebung zum aktuellen Stand der studentischen Ausbildung im Fach Rheumatologie an den deutschen Universitäten. *Z Rheum*. 2004;63(2):160-166. DOI: 10.1007/s00393-004-0577-4
8. Keyßer G. Blockpraktikum, Wahlpflichtfach, Querschnittsfach: Welche Auswirkungen hatte die neue Ärzte-Approbationsordnung für die rheumatologische Ausbildung von Medizinstudenten? *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(37):195-196. DOI: 10.1055/s-2007-985616
9. Rothhoff T, Schneider M, Ritz-Timme S, Windolf J. Theorie in Praxis statt Theorie versus Praxis – Curriculares Design für ein Lernen an Behandlungsanlässen in einem kompetenzorientierten Curriculum. *GMS Z Med Ausbild*. 2015;32(1):Doc04. DOI: 10.3205/zma000946
10. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, Cohen J, Crisp N, Evans T, Fineberg H, Garcia P, Ke Y, Kelley P, Kistnasamy B, Meleis A, Naylor D, Pablos-Mendez A, Reddy S, Scrimshaw S, Sepulveda J, Serwadda D, Zurayk H. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet*. 2010;376(9756):1923-1958. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61854-5

Korrespondenzadresse:

Oliver Sander

Heinrich-Heine-Universität Duesseldorf, Poliklinik, Funktionsbereich & Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland, Tel.: +49 (0)211/811-7817, Fax: +49 (0)211/811-9206
sander@med.uni-duesseldorf.de

Bitte zitieren als

Sander O, Schmidt R, Rehkämper G, Lögters T, Zilkens C, Schneider M. Interprofessional education as part of becoming a doctor or physiotherapist in a competency-based curriculum. *GMS J Med Educ*. 2016;33(2):Doc15.
DOI: 10.3205/zma001014, URN: urn:nbn:de:0183-zma0010142

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/zma/2016-33/zma001014.shtml>

Eingereicht: 13.08.2015

Überarbeitet: 20.10.2015

Angenommen: 25.11.2015

Veröffentlicht: 29.04.2016

Copyright

©2016 Sander et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

RUN-IN-SPRECHSTUNDEN IN DER RHEUMATOLOGIE

D-KUR: Düsseldorfer Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma

Die Rheumatologie ist scheinbar im Spannungsfeld zwischen den hervorragenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten und den durch Unter- und Fehlversorgung bedingten Hürden für einen zeitnahen Zugang des nutznießenden Patienten gefangen. (1) Mehr Rheumatologen, ein schnelleres Erkennen rheumatischer Erkrankungen in der Grundversorgung und eine bessere Vorselektion der zugewiesenen Patienten setzen eine bessere Ausbildung der (zukünftigen) Ärzteschaft voraus. (2) Gute Versorgung sollte dann auch noch in der Bevölkerung sichtbar werden; das hilft hinderliche Ängste abzubauen, die bei Betroffenen auch durch Katastrophisieren in den Foren digitaler Medien geschürt werden. (3, 4)

Mit der Düsseldorfer „Kampagne gegen undiagnostiziertes Rheuma“ D-KUR wollen wir zeigen, dass es auch bei Mangel an fachärztlicher rheumatologischer Versorgung gelingen kann,

- einen ersten Zugang zur rheumatologischen Versorgung ohne Wartezeit,
- eine Übertragung von ärztlicher Leistung auf Studierende der Humanmedizin und
- eine Kommunikation zur Früherkennung von Rheuma mit der Stadt

miteinander zu verbinden und erfolgreich umzusetzen.

Konzept der „run-in“-Sprechstunde

Versorgungsgrundlage für die D-KUR ist eine seit 2011 an der Poliklinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf angebotene „run-in“-Sprechstunde. Diese bietet Menschen mit Verdacht auf eine rheumatologische Grunderkrankung, die noch nicht bei einem Rheumatologen waren, die Möglichkeit der Vorstellung an jedem Mittwochvormittag ohne Termin. (5) Aus Kapazitätsgründen wurde das Versorgungsgebiet auf Düsseldorf und angrenzende Gebiete (etwa 1.000.000 Einwohner) beschränkt. Seit 2011 stellen sich jährlich zwischen 330 und 380 Patienten in der Sprechstunde vor, wovon bei 20–25 % eine entzündlich-rheumatische Erkrankung diagnostiziert werden konnte.

Dank der „run-in“-Sprechstunde konnte die mediane Symptombdauer der rheumatoiden Arthritis bei Erstvorstellung auf 7 Wochen gesenkt werden, 2/3 der Erkrankten hatten eine Beschwerdedauer von weniger als 3 Monaten. Eine erste Auswertung der Auswirkung einer derart frühen Diagnosestellung (und Therapieeinleitung) zeigt, dass nach 7 Jahren in dieser Kohorte bereits nach 3 Monaten bei 89 % eine niedrige Krankheitsaktivität und bei 70 % eine Remission (beide DAS28) erreicht werden konnte. Das führte zu einer etwa 50 %igen Steigerung der Therapie-freien Remission (über 7 Jahre), einer Reduktion des Biologikaverbrauchs um 18 % und einer Verringerung der Arbeitsunfähigkeitstage um 27 % im Vergleich zu Patienten mit üblicher Symptombdauer (im Median 21 Wochen). (6) Seit dem Sommersemester 2017 wird diese „run-in“-Sprechstunde nun für die D-KUR genutzt.

Grundlagen studentischer Ausbildung für Muskuloskelettale Erkrankungen in Düsseldorf

Das Düsseldorfer Curriculum Medizin wurde 2013 als Modellstudiengang eingeführt mit dem Ziel, die Absolventen ab dem ersten Tag „fit für den Job“ zu machen. (7) Die Untersuchung des gesunden Bewegungsapparates wird bereits im 1. Studienjahr, parallel zur Anatomie vermittelt und im Folgesemester die detaillierte Anamneseerhebung an Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung trainiert. Im 4. Studienjahr werden muskuloskelettale Krankheiten in den Schwerpunkten Altern, Unfälle und Entzündungen in über 60 Unterrichtsstunden gelehrt. Klinische Fälle werden in Kleingruppen gelöst. Neben den Kernfächern Orthopädie, Unfallchirurgie und Rheumatologie werden wichtige Aspekte durch Seminare in z. B. Mikrobiologie, Psychosomatik und Epidemiologie vermittelt. Zum Wochenabschluss erfolgt eine Zusammenfassung unter allgemeinmedizinischer Sichtweise. (8) Lehre am Patienten findet in Praxisblöcken statt, davon 1 Woche in der Orthopädie und jeweils eine halbe in Rheumatologie und Unfallchirurgie. Anhand konkreter Behandlungsanlässe bearbeiten und lösen die Studierenden in Kleinstgruppen typische medizinische Probleme (Tasks) wie „geschwollenes Gelenk“. (9) 10 % der Lehre wird durch zusätzliche Spezialisierungskurse, sogenannte Wahlfächer, in Kleingruppen abgedeckt. D-KUR wird Studierenden ab dem 4. Studienjahr angeboten. Die Studierenden erhalten die Aufgabe, selbstständig entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Erstvorstellung zu erkennen oder auszuschließen. Damit binden wir die Studierenden direkt in die klinisch-medizinische Versorgung als höchste Kompetenz der Ausbildung mit ein und evaluieren inwiefern sich eine valide Früherkennung durch Ausbildung und Anleitung delegieren lässt.

Ablauf von D-KUR

Vor der ersten praktischen Tätigkeit erhalten die Studierenden ein Einführungsseminar über 2 Unterrichtsstunden. Den Studierenden wird jeweils als Zweierteam ein voll ausgestatteter Untersuchungsraum zur Verfügung gestellt, in dem sie die mit der studentischen Erstuntersuchung einverständenen Patien-

ten der „run-in“-Sprechstunde betreuen. Nach Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und Erstellung einer schriftlichen Dokumentation stellen die Studierenden den Patienten mit ihrer Arbeitsdiagnose dem betreuenden Rheumatologen vor. Dieser überprüft bzw. korrigiert die Studierenden. Gemeinsam wird das weitere diagnostische Prozedere festgelegt. Die Studierenden führen in Anwesenheit des Facharztes ein vorläufiges Abschlussgespräch mit den Patienten und erläutern ihnen die Arbeitsdiagnose, das weitere Vorgehen und die erste Therapie. Die Patienten erhalten zum Abschluss einen auf Basis der (optimierten) Dokumentation erstellten vorläufigen Arztbrief. Für die Untersuchung, Dokumentation und Vorstellung des Patienten durch die Studierenden sind 90 Minuten eingeplant, so können pro Tag bis zu 4 Patienten, bei 4 Wochen Dauer insgesamt bis zu 32 Patienten untersucht werden.

Evaluation von D-KUR

In der Pilotphase wurden alle untersuchten Patienten nach Abschluss der Untersuchung gebeten, Wartezeit, Flexibilität des Termins, Kompetenz der Studierenden und des Facharztes, Qualität der Versorgung und Zufriedenheit mit Schulnoten zu bewerten. Die Kompetenz der Studierenden wurde mit 1,3 annähernd so gut beurteilt wie die des Rheumatologen (1,0), lediglich die Wartezeit (2,3) schnitt nicht so gut ab.

Die Studierenden füllen neben der Patientendokumentation eine Prozessevaluation aus, die nach erstem Kontakt und Anamnese sowie nach der körperlichen Untersuchung die Zuordnung zu entzündlicher, degenerativer oder sonstiger Genese

Datum:		
Patient:		
Stufe 1 Anamnese und erster Eindruck		
Machen Sie sich anhand der Vordokumentation (Einweisungsdiagnose, Vorbefunde und der Dokumentation) einen Eindruck. Erheben Sie eine Anamnese. Was denken Sie? Liegt eine entzündlich-rheumatische, eine degenerative oder eine andere Erkrankung vor, die ursächlich für die Gelenkschmerzen sein könnte? Stellen Sie bitte anhand der Informationen eine Verdachtsdiagnose:		
Ursache der Arthralgie:		
entzündlich-rheumatisch?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
degenerativ?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
andere Erkrankung?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
Wie lautet die Verdachtsdiagnose?		
Womit begründen Sie das?		
Stufe 2 Klinische Untersuchung		
Hat sich Ihr erster Verdacht bestätigt? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Wenn nicht:		
entzündlich-rheumatisch?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
degenerativ?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
andere Erkrankung?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/>
Wie lautet die Verdachtsdiagnose?		
Begründen Sie kurz, was genau zur Änderung Ihrer Verdachtsdiagnose geführt hat:		
Stufe 3 Ärztliche Diagnose (wird vom Arzt ausgefüllt) Diagnose:		

Abb. 1: Evaluationsbogen (durch die Studierenden in D-KUR auszufüllen)

der Erkrankung erhebt und eine kurze Begründung dafür erfordert (Abb. 1). Dadurch kann die Diagnosefindung durch den Untersucher in den Stufen der Untersuchung erfasst werden. Die Sensitivität für eine entzündlich-rheumatische Erkrankung lag bei über 75 % und die Spezifität bei über 60 %. Sie konnten im Verlauf weiter gesteigert werden (Abb. 2). Gut 1/3 der Einschätzungen (nach erstem Kontakt und Anamnese) wurden nach der körperlichen Untersuchung revidiert.

D-KUR – die studentische Sicht

Meine Motivation als Studentin an der D-KUR teilzunehmen, kam zunächst aus dem Interesse an der Rheumatologie und der Hoffnung, die Abgrenzung entzündlicher von degenerativen Veränderungen zu erlernen. Dies sollte allerdings nicht das einzige Lernziel bleiben, da gleichzeitig mehrere ärztliche Fertigkeiten geschult wurden. Besonders anregend war für mich die eigenständige Betreuung der Patienten. Es ging nicht darum Diagnosen nachzuvollziehen oder Behandlungsmöglichkeiten theoretisch zu durchdenken; in diesem Setting ist man selbst derjenige, der die konkreten auf den Patienten maßgeschneiderten Vorschläge macht und nach Rücksprache mit dem betreuenden Oberarzt auch umsetzt. Das war eine wunderbare Erfahrung.

Die D-KUR ermöglicht uns Studenten eine schnelle und nachhaltige Weiterentwicklung. Durch unmittelbares Feedback vom betreuenden Oberarzt lernt man anhand jedes Patienten dazu. So verbessert man kontinuierlich seine Untersuchungstechnik, die Anamnese sowie das Briefeschreiben, aber auch die Kommunikation mit den Patienten. Darüber hinaus bekommt man auch von den Patienten Feedback. Auch wenn der Eine oder Andere zunächst skeptisch ist, sind die Patienten sehr erfreut über ein offenes Ohr und eine gründliche, weil vom Facharzt überprüfte Untersuchung. Die Wertschätzung und Anerkennung der Patienten zu erfahren, macht große Vorfreude auf den Beruf. An der D-KUR teilzunehmen ist eine wunderbare Möglichkeit als Student „Arztsein“ zu erfahren und zu üben. →

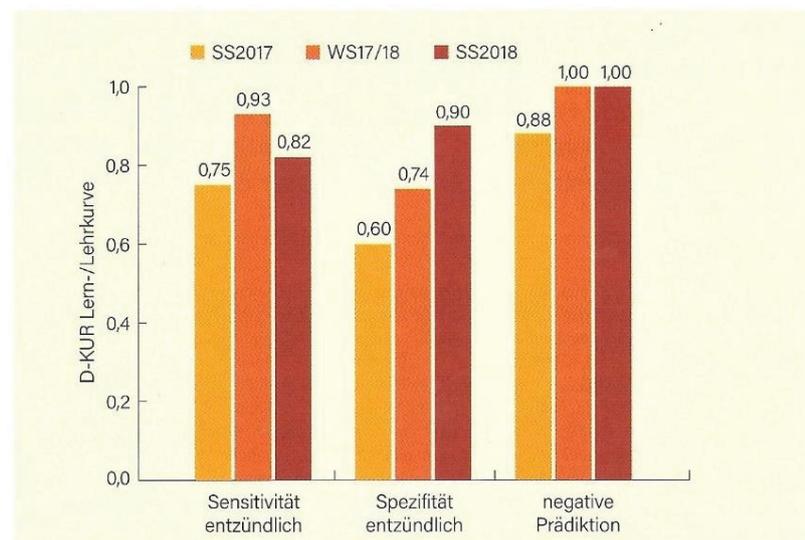


Abb. 2: Sensitivität, Spezifität und Prädiktion der studentischen Erstuntersuchung

Auswirkungen von D-KUR auf die Wahrnehmung der Rheumatologie

Das Projekt D-KUR wird nicht nur von Patienten und Studierenden wahrgenommen und begrüßt. Es wurde als erstes und einziges Projekt der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der „Bürgeruniversität“ gefördert. (10) Das Projekt wurde auf der DGRh-Tagung für die Session „Frühsprechstunden/Referralprozesse“ eingeladen. (11)

Diskussion und Ausblick

Die naheliegende und einfache strukturierte Verknüpfung von Versorgung und Lehre für die Erstversorgung von Patienten mit Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung konnte erfolgreich etabliert werden. An einer klinischen Ausbildung in der Rheumatologie interessierte Studierende können ab dem 4. Studienjahr sicher, erfüllt, nachhaltig und zur Zufriedenheit der Patienten die Erstversorgung übernehmen und damit ihre Kompetenzen ausbauen sowie die Wertschätzung des Patienten erfahren. Die ärztliche Tätigkeit ist delegierbar, aber in der regulären medizinischen Versorgung nicht ersetzbar. Während der studentischen Ausbildung wird der Arzt von Routinetätigkeiten wie der Dokumentation der Anamnese entlastet. Die Auswertung der Diagnosefindung belegt, dass eine Zuordnung alleine aufgrund der studentischen Anamnese (inklusive studentischer Sichtung und Interpretation der Vorbefunde) zwar eine gewisse Vorselektion, aber keine ausreichende Zuordnung erlaubt und nur die tatsächliche Inaugenscheinnahme des Patienten eine Diagnosefindung ermöglicht.

Andere rein epidemiologische Projekte waren und sind nur durch komplett an Studenten und nicht-ärztliches Assistenzpersonal delegierte rheumatologische Untersuchungen umsetzbar. (12, 13)

Patienten werden bei Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung gründlich untersucht, bekommen eine Arbeitsdiagnose, weitere Maßnahmen und eine erste Therapie werden eingeleitet und ein vorläufiger Bericht wird mitgegeben. Prinzipiell wurden durch die D-KUR Kapazitäten geschaffen, mehr Patienten als zuvor kurzfristig zu sehen. Dies könnte Vorbildcharakter für die Schaffung eines überregionalen Erstdiagnosezentrums haben. Es fehlen aber derzeit optimierte Be-

handlungspfade für die zeitnahe Weiterbetreuung am Universitätsklinikum bzw. beim Wohnort-nahen Rheumatologen, um eine konsequente Umsetzung des Treat-to-target-Konzeptes zu ermöglichen.

Bislang haben wir nur Patienten mit der Fragestellung der Manifestation einer rheumatischen Erkrankung am Bewegungsapparat in die D-KUR eingeschlossen, da hier Anamnese und körperliche Untersuchung die wesentlichen Bausteine zur umgehenden Diagnosefindung sind und die Summe der potenziellen Erkrankungen überschaubarer ist. Menschen mit Verdacht auf Systemerkrankungen wie Vaskulitiden und Kollagenosen wurden weiter direkt fachärztlich betreut. Eine Ausweitung ist hier zunächst nicht geplant. Die Übertragung auf andere Fachbereiche, insbesondere muskuloskelettaler Prägung, wie eine Arthrose-Sprechstunde, ist aber denkbar.

Da zukünftig Physiotherapeuten primärer Ansprechpartner bei muskuloskelettalen Beschwerden sein sollen, ein Teil der Ausbildung der Lernenden der Physiotherapie hier ohnehin interprofessionell im Studienblock Bewegungsapparat erfolgt, wurde im Rahmen eines ersten Pilotversuches die gemeinsame Erstbetreuung durch Medizinstudierende gemeinsam mit Lernenden der Physiotherapie getestet. Hierdurch konnte die Präzision für funktionelle Rückenbeschwerden weiter verbessert werden. Für eine grundlegende Umsetzung fehlen aktuell noch die Kapazitäten.

Möglicherweise begünstigt die praxisnahe medizinische Ausbildung in Düsseldorf den Erfolg der D-KUR. Erste Pläne zur Überprüfung der Übertragbarkeit des Konzeptes auf andere Universitäten sind in Planung. Patienten, die bereits sehr früh in ihrer Erkrankung den Nutzen (studentischer) Ausbildung und wissenschaftlicher Evaluation für ihre eigene Versorgung erfahren haben, sind gute Multiplikatoren für ein besseres Miteinander aus Versorgung, Lehre und Wissenschaft. 

**Oliver Sander, Georg Pongratz,
Gamal Chehab, Nora Kachabia,
Ruben Sengewein und Matthias Schneider**

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie & Hiller
Forschungszentrum Rheumatologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Literatur: 1 Fiehn C. Frühere und bessere Patientenversorgung im Blickpunkt. *Rheuma Management* 2018; 10(5): 5, 2 Riemekasten G, Aringer M, Baerwald CGO et al. Rheumatologie – Integration in die studentische Ausbildung (RISA). *Z Rheumatol* 2016; 75(5): 493-501, 3 Sander O, Korfmacher W, Ostendorf B, Schneider M. Rheumatologie im Spiegel der Medien und Werbung am Beispiel des Rheumazentrum Rhein-Ruhr. *Z Rheumatol* 2018; 77(4): 300-308, 4 Simons G, Mallen CD, Kumar K, Stack RJ, Raza K. A qualitative investigation of the barriers to help-seeking among members of the public presented with symptoms of new-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42(4): 585-592, 5 <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/poliklinik-und-funktionsbereich-fuer-rheumatologie/patienten/> Stand Nov. 2018, 6 Sander O, Chehab G, Richter J, Pongratz G, Acar H, Ostendorf B, Fischer-Betz R, Brinks R, Schneider M. Vorteil einer sehr frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei Rheumatoider Arthritis. *German Medical Science GMS Publishing House*; 2018 (Abstract RA.24), 7 <http://www.medizin.hhu.de/studium-und-lehre/studiengaenge/medizin/modellstudiengang.html> Stand Nov. 2018, 8 Sander O, Schmidt R, Rehkämper G, Lögters T, Zilkens C, Schneider M. Interprofessional education as part of becoming a doctor or physiotherapist in a competency-based curriculum. *GMS Journal for Medical Education* 2016, Vol. 33(2), ISSN 2366-5017, 9 Rothhoff T, Schneider M, Ritz-Timme St, Windolf J. Theory in Practice instead of Theory versus Practice – Curricular design for Task-based Learning within a competency oriented Curriculum. *GMS Journal for Medical Education* 2015; 32(1): ISSN 1860-3572, 10 <http://www.buergeruni.hhu.de/schnelluebersicht/mitmachen-bei-der-buergeruniversitaet/geoerderte-projekte.html> Stand Nov. 2018, 11 Fiehn C. Screening-Sprechstunden und Früharthritiden-Ärztenteams: Wege zu einer besseren Patientenversorgung. *Rheuma Management* 2018; 10(5):37, 12 Heinert J, Iking-Konert C, Blumenroth M, Sander O, Richter J, Schneider M. Neuer Ansatz zur Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Bevölkerung. *RheumaCheck in einer mobilen Screening-Einheit*. *Z Rheumatol* 2010 69(8): 743-748, 13 Günther KP, Sander O, Schmidt CO, Specker C, Zink A. Deutschlands größte Gesundheitsstudie gestartet. *Z Orthop Unfall* 2016; 154: 112-113