

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Distler

Entstehung von Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie im
Zusammenhang mit der Arzt-Patienten-Beziehung und Erfahrungen mit
Medikamenten bei Menschen mit rheumatoider Arthritis und ihr Einfluss
auf das Therapieansprechen
- Eine prospektive Kohortenstudie

Dissertation

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

vorgelegt von

Carla Reuter

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachterin: Univ. Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Alternative für den Begriff „Arzt-Patienten-Beziehung“ verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in dieser Dissertation beziehen sich im Kontext auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung (deutsch)

Einleitung: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Erkrankung, die für die Betroffenen mit Einbußen in der Lebensqualität und für die Gesellschaft mit einer Belastung durch medizinische Kosten und Arbeitsausfälle einher geht (vgl. Uhlig et al. 2014; Taylor et al. 2016; Cooper 2000). Ziel der verschiedenen Therapien ist es, diese Belastungen zu vermindern oder gar zu beseitigen. Um das dafür notwendige Therapieansprechen bei Menschen mit RA zu optimieren, ist es von Interesse, Faktoren zu identifizieren, die es beeinflussen. Häufig wird dabei nur auf die Therapeutika geschaut, aber auch Erwartungen nehmen eine zentrale Rolle als Einflussfaktor im klinischen Kontext ein (vgl. Hayden et al. 2019; Rief et al. 2015). Weitere Faktoren, die als Einflussfaktoren im klinischen Setting diskutiert werden, sind die Arzt-Patienten-Beziehung (APB) (vgl. Weiland et al. 2012) und Erfahrungen im Gesundheitswesen (vgl. Rief und Petrie 2016; Kekow et al. 2011; Kelly et al. 2018). Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung von Erwartungen und deren Einflussfaktoren zu untersuchen, sowie den Einfluss dieser Variablen auf das Therapieansprechen zu erfassen.

Methoden: Insgesamt wurden 147 Beobachtungen von Menschen mit RA nach ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010 ausgewertet. Anhand von Fragebögen zur Baseline (T0) und nach drei Monaten (T1) wurden Daten zu folgenden Parametern erhoben: Erwartungen bezüglich der neuen Therapie, Erfahrungen mit Medikamenten, APB, Adhärenz und die Krankheitsaktivität gemessen mit DAS28-CRP. Anhand von Regressions- und Korrelationsanalysen wurde der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf das Therapieansprechen und auf Erwartungen bemessen.

Ergebnisse: Sowohl die Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) als auch die Überzeugung von einer schnellen Linderung zeigten einen deutlichen Effekt auf das Therapieansprechen. Ebenso konnten Ängste in der Erfahrung mit Medikamenten und die Erfahrung, Medikamente als hilfreich empfunden zu haben, als Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen identifiziert werden. Mit steigender Qualität der APB wurde eine Abnahme der Angst vor UAWs und eine Zunahme der Überzeugung von einer schnellen Linderung gesehen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der APB und von Erwartungen im klinischen Setting. Um das therapeutische Potenzial einer gezielten Thematisierung von Ängsten in Bezug auf UAWs und von gemachten Erfahrungen mit Medikamenten zu untersuchen, bedarf es weiterer Studien.

Zusammenfassung (englisch)

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a disease which affects the quality of life and which leads to an economic burden through medical costs and absence from work (vgl. Uhlig et al. 2014; Taylor et al. 2016; Cooper 2000). Therapies aim to reduce or even eliminate these burdens. It is therefore of interest to identify factors that influence treatment response of people with RA. Expectations play a central role as influential factors in clinical settings (vgl. Hayden et al. 2019; Rief et al. 2015). Further discussed factors in this context are the doctor-patient-relationship (vgl. Weiland et al. 2012) and patients' experiences in the healthcare system (vgl. Rief und Petrie 2016; Kekow et al. 2011; Kelly et al. 2018). The objective of this study is to examine the effect of patients' expectations and the underlying impact factors on treatment response.

Methods: 147 observations of people with RA according to ACR/EULAR classification criteria from 2010 who were about to change their treatment or to receive their initial treatment were evaluated. Using questionnaires, data were collected at baseline (T0) and after three months (T1). This included expectations towards the new therapy, experiences with medication in the past, doctor-patient-relationship, adherence, and DAS28-CRP. To analyse the relationships between all these factors, regression and correlation analyses were performed.

Results: Treatment response was shown to be affected by the fear of side effects and conviction of quick relief. Anxiety concerning experiences with medication in the past as well as the experience of having found medication helpful were identified as influencing factors on treatment response. Concerning the doctor-patient-relationship a decrease in fear of side effects and an increase in belief in rapid relief was seen with an increase of the quality of the doctor-patient-relationship.

Conclusion: These results emphasize the importance of expectations and the doctor-patient-relationship in the clinical setting. Further studies are needed to investigate the therapeutic potential of specifically addressing fears of side effects and anxiety concerning experiences with medication in the past.

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-citrullinierte Protein-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
APB	Arzt-Patienten-Beziehung
AV	Abhängige Variable
bDMARD	biologische Disease-modifying anti-rheumatic drug
BeSt	Niederländisches Akronym für “Behandel-Strategieën”, auf Deutsch “Behandlungsstrategien”
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI	Clinical disease activity index
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease activity score
csDMARD	klassische konventionelle Disease-modifying anti-rheumatic drug
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
EULAR	European Alliance of Associations For Rheumatology, früher: European League Against Rheumatism
FAPI	Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion
FEM	Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten
KI	Konfidenzintervall
MCP	Metakarpophalangealgelenke
MTP	Metatarsophalangealgelenke
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PIP	Proximale Interphalangealgelenke
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor

SDAI	Simple disease activity index
tsDMARD	Targeted synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UV	Unabhängige Variable

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Rheumatoide Arthritis	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Diagnostik und Klassifikationskriterien	2
1.1.3	Therapie und Prognose	3
1.2	Untersuchte Einflussfaktoren im therapeutischen Setting	5
1.2.1	Erwartungen	5
1.2.2	Arzt-Patienten-Beziehung	9
1.2.3	Erfahrungen mit Medikamenten	10
1.2.4	Adhärenz	11
1.3	Ziele der Arbeit	11
2	Material und Methoden.....	13
2.1	Ethikvotum	13
2.2	Studienpopulation	13
2.3	Studiendesign	14
2.4	Fragebögen	15
2.4.1	Disease Activity Score 28 (DAS28)	16
2.4.2	Fragen zur Therapieerwartung	17
2.4.3	Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion (FAPI)	18
2.4.4	Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten (FEM)	18
2.4.5	Morisky-Score	19
2.4.6	Namen und Polung der untersuchten Variablen	19
2.5	Statistische Methoden	21
3	Ergebnisse	24
3.1	Demographische Beschreibung der Population	24
3.2	Statistische Auswertung	25
3.2.1	Ergebnisse zu Hypothese A - Zusammenhang Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und Therapieansprechen	25
3.2.2	Ergebnisse zu Hypothese B - Zusammenhang Arzt-Patienten-Beziehung und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie	27
3.2.3	Ergebnisse zu Hypothese C - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie	28
3.2.4	Ergebnisse zu Hypothese D - Zusammenhang Arzt-Patienten-Beziehung und Therapieansprechen	29
3.2.5	Ergebnisse zu Hypothese E - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Therapieansprechen	31
3.2.6	Ergebnisse zu Hypothese F - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Adhärenz	33
3.2.7	Ergebnisse zu Hypothese G - Zusammenhang Adhärenz und Therapieansprechen	34
3.2.8	Korrelationsanalyse Erfahrungen mit Medikamenten	35
4	Diskussion und Schlussfolgerungen	36

4.1	Diskussion von Material und Methoden _____	36
4.2	Diskussion der Ergebnisse _____	36
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	49
6	<i>Anhang</i>	59
	<i>Fragen zur Therapieerwartung</i>	59
7	<i>Danksagung</i>	63

1 Einleitung

1.1 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) wird beschrieben als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gelenke (vgl. American College of Rheumatology 2024).

Charakteristischerweise kommt es zu einer Entzündung der Synovialis, sowie zu einer Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit sowie Morgensteifigkeit in den betroffenen Gelenken (vgl. American College of Rheumatology 2024). Das Vorkommen von Autoantikörper, wie Rheumafaktor (RF) und Anti-CCP-Antikörper (Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid, kurz ACPA) im Zusammenhang mit RA, lassen zudem auf eine autoimmune Komponente der Erkrankung schließen (vgl. Firestein 2003; Smolen et al. 2007).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Epidemiologie

Das Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung ermittelte für das Jahr 2014 einen Anteil von 1,23% gesetzlich krankenversicherter Menschen mit RA in Deutschland (vgl. Steffen et al. 2017). Sie ist damit unter den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die am meisten verbreitete (vgl. Steffen et al. 2017). Weltweit wird die Inzidenz auf ca. 0,24% geschätzt, wobei Frauen circa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (vgl. Cross et al. 2014). In einer Studie aus den USA betrug das mittlere Alter zu Beginn der Erkrankung 58 Jahre (vgl. Doran et al. 2002), in Japan wurde ein mittleres Erkrankungsalter von 46 Jahren festgestellt (vgl. Imanaka et al. 1997). Insgesamt ist eine steigende Prävalenz mit höherem Alter zu verzeichnen, weshalb die Zahl der Betroffenen mit Zunahme des durchschnittlichen Lebensalters wächst (vgl. Cross et al. 2014).

Ätiologie

Bezüglich der Ätiologie der RA werden verschiedene Faktoren diskutiert. Als ein Risikofaktor in Zusammenhang mit der Entstehung der Erkrankung konnte das Rauchen identifiziert werden (vgl. Silman et al. 1996). Zudem wurden genetische Merkmale identifiziert, die im Zusammenhang mit RA stehen (vgl. MacGregor et al. 2000; Okada et al. 2014).

1.1.2 Diagnostik und Klassifikationskriterien

Zu den diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf das Vorliegen einer RA gehören eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren, wobei diese Verfahren auch der Überprüfung möglicher Differentialdiagnosen dienen sollen (vgl. Combe et al. 2017). Um die frühe Diagnose einer RA zu fördern, wurden die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 entwickelt (vgl. Aletaha et al. 2010). Neben der Gelenkuntersuchung finden hier der Autoantikörper-Status, die Entzündungsparameter und die Dauer der Symptome Berücksichtigung, die bei der Diagnostik der RA ebenfalls eine Rolle spielen (vgl. Combe et al. 2017). Die einzelnen Parameter sind in Tabelle 1 dargestellt. Eine Erkrankung wird als RA klassifiziert, sobald ein Gesamtscore von 6, oder höher, vorliegt (der höchstmögliche Wert liegt bei 10), und eine gesicherte Synovitis seit mindestens 6 Wochen besteht, für die keine andere Ursache gefunden wurde (vgl. Aletaha et al. 2010). Hier sei genannt, dass diese Kriterien einer Klassifikation und nicht einer Diagnosestellung dienen, wobei der Vorteil hier in der Möglichkeit einer frühen Zuordnung und somit einem möglichen frühen Therapiebeginn liegt, welcher Folgeschäden verhindern und die Prognose verbessern kann (vgl. Burmester und Pope 2017; Bukhari et al. 2003; van der Heide et al. 1996).

ACR/EULAR Klassifikationskriterien rheumatoide Arthritis 2010	(Aletaha et al., 2010)	Punkte
Gelenkbeteiligung		
Ein großes Gelenk *		0
2-10 große Gelenke		1
1-3 kleine Gelenke ** (mit, oder ohne Beteiligung großer Gelenke)		2
4-10 kleine Gelenke (mit, oder ohne Beteiligung großer Gelenke)		3
> 10 Gelenke (mind. 1 kleines Gelenk)		5
Serologie		
Rheumafaktor und CCP-Ak negativ		0
Rheumafaktor oder CCP-AK niedrigtitrig positiv		2
Rheumafaktor oder CCP-Ak hochtitrig positiv		3
Akute-Phase Parameter		
CRP und BSG normwertig		0
CRP oder BSG nicht normwertig		1
Symptombdauer		
< 6 Wochen		0
≥ 6 Wochen		1
<small> ACR American College of Rheumatology EULAR European Alliance of Associations for Rheumatology (früher: European League Against Rheumatism) CCP-Ak citrullinierte-cyklische-Peptide-Antikörper, CRP C-reaktives Protein, BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit * Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke ** Metacarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, 2.-5. Metatarsophalangeal-, Daumen-Interphalangeal- und Handgelenke </small>		

Tabelle 1: ACR/ EULAR Klassifikationskriterien RA 2010

Quelle: In Anlehnung an Aletaha et al. (2010)

1.1.3 Therapie und Prognose

Die Empfehlungen der EULAR zur Behandlung der RA betonen die Wichtigkeit eines möglichst raschen Therapiebeginns mit sogenannten disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (vgl. Smolen et al. 2020). Ziel der Therapie ist das Bewirken einer klinischen Remission der Erkrankung– ein Vorgehen, das im sogenannten „Treat-to-target-Prinzip“ festgelegt wurde (vgl. Smolen et al. 2010). Es existieren verschiedene Definitionen einer Remission und entsprechend unterschiedliche Werkzeuge, um sie zu bemessen (vgl. Sokka et al. 2008). Nach den Empfehlungen von Smolen et al. ist eine klinische Remission erreicht, wenn keine Zeichen einer signifikanten entzündlichen Krankheitsaktivität mehr präsent sind (vgl. Smolen et al. 2010). Vier Scores, welche im klinischen Alltag genutzt werden, um die Krankheitsaktivität zu messen, sind der SDAI (simple disease activity index) (vgl. Smolen et al. 2003), CDAI (clinical disease activity index) (vgl. Aletaha et al. 2005), der DAS28 (disease activity score) (vgl. Prevoo et al. 1995), sowie der DAS28-CRP (vgl. Fransen et al. 2004). In den CDAI fließen zur Bemessung der Krankheitsaktivität die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch ärztliches Personal und

durch Patientinnen und Patienten ein (vgl. Aletaha et al. 2005). In den SDAI fließt als zusätzlicher Parameter die Höhe des CRP (C-reaktives Protein) mit ein (vgl. Smolen et al. 2003). In der vorliegenden Studie wird zur Bemessung der Krankheitsaktivität der DAS28-CRP (vgl. Fransen et al. 2004; Prevoo et al. 1995) genutzt, auf den in Kapitel 2.4.1 genauer eingegangen wird.

Für die medikamentöse Therapie stehen verschiedene DMARDs zur Verfügung, die in sogenannte klassische konventionelle (csDMARDs), biologische DMARDs (bDMARDs) und sogenannte targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) unterschieden werden. Während bDMARDs sich hochspezifisch gegen bestimmte Angriffspunkte in der Pathogenese der RA richten, fasst die Gruppe der csDMARDs Therapeutika zusammen, deren Wirksamkeit durch empirische Beobachtungen, oder Hypothesen bezüglich der Pathogenese entdeckt wurde (vgl. Smolen et al. 2013). tsDMARDs richten sich gegen spezifische intrazelluläre Proteine, wie z.B. JAK-Kinasen, welche in der Pathogenese der RA eine Rolle spielen (vgl. Rein und Mueller 2017).

Leitliniengerecht wird nach Diagnose einer RA eine Therapie mit Methotrexat, welches zu den csDMARDs zählt, plus einem Glukokortikoid begonnen (vgl. Fiehn et al. 2018). Bei ungenügendem Ansprechen, soll diese Therapie eskaliert werden, wobei hier bDMARDs oder tsDMARDs zum Einsatz kommen, seltener werden auch csDMARDs kombiniert (vgl. Fiehn et al. 2018). Um die Wirkung der Therapie gezielt zu überwachen und gegebenenfalls frühzeitig reagieren zu können, wird eine Verlaufskontrolle mit Bestimmung der Krankheitsaktivität alle ein bis drei Monate bei aktiver Erkrankung empfohlen, wobei die oben genannten Scores hierfür verwendet werden können (vgl. Fiehn et al. 2018). Diese regelmäßigen zeitlichen Abstände verdeutlichen die zentrale Rolle, die Medikamente und deren Wirkung sowie die Beziehung zu den Therapierenden im Leben von Menschen mit RA einnehmen können.

Prognose

Das therapeutische Ziel einer Remission konnte laut einer Meta-Analyse von 31 Studien bei 17,2% der Beteiligten nach drei Monaten erreicht werden (vgl. Yu et al. 2019).

Nach 24 Monaten lag die Rate bei 23,5 % (vgl. Yu et al. 2019). Als positive Prädiktoren für eine Remission stellten sich eine niedrige Krankheitsaktivität zu Beginn, männliches Geschlecht und ein höheres Bildungsniveau heraus (vgl. Yu et al. 2019). Eine dauerhafte Remission wurde jedoch nur in wenigen Fällen erreicht (vgl. Yu et al. 2019). Um das Therapieregime möglichst optimal für das betroffene Individuum planen zu

können, gibt es Bestrebungen Prädiktoren zu identifizieren, die das Therapieansprechen prognostizieren können (vgl. Smolen et al. 2008). Bisher existieren nur wenige Marker, denen ein gewisser Vorhersagewert in Bezug auf den Krankheitsverlauf zugesprochen werden kann (vgl. Smolen et al. 2008). Dazu gehört der Nachweis der Autoantikörper Rheumafaktor und Antikörper gegen citrullinierte Proteine, deren Vorkommen mit einer höhergradigen röntgenologischen Gelenkzerstörung assoziiert ist (vgl. Bukhari et al. 2002; Nell et al. 2005). Zudem gilt die Höhe des CRP vor Beginn einer Therapie als Marker für die röntgenologische Progression der Gelenkzerstörung (vgl. Jansen et al. 2001; Smolen et al. 2006). Mit der Anzahl geschwollener Gelenke, wurde auch für einen klinischen Marker eine Assoziation mit einer erhöhten röntgenologischen Progression der Gelenkzerstörung gesehen (vgl. van Leeuwen et al. 1994; Smolen et al. 2006). Anhand der genannten Marker kann eine Prognose über den röntgenologischen Gelenkzustand im Laufe der Erkrankung abgegeben werden. Es ist derzeit jedoch unklar, ob und welche Eigenschaften von Patientinnen und Patienten mit RA einen Einfluss auf das Therapieansprechen haben (vgl. Smolen et al. 2008).

1.2 Untersuchte Einflussfaktoren im therapeutischen Setting

1.2.1 Erwartungen

Der Duden nennt zwei Bedeutungen für den Begriff „Erwartung“:

1. „*Zustand des Wartens, Spannung*“ (Duden online 2022)
2. „*vorausschauende Vermutung, Annahme, Hoffnung*“ (Duden online 2022)

In dieser Studie liegt der Fokus bei der letzteren Bedeutung dieses Begriffs. Ein Kernstück dieser Untersuchung ist die Frage, wie Erwartungen von Menschen mit RA das Ansprechen auf eine neue medikamentöse Therapie beeinflussen und welche Faktoren wiederum die Erwartungen beeinflussen.

Ein Beispiel für die Bedeutung von Erwartungen im klinischen Setting findet sich in einem Review, welches die Ergebnisse von 60 Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Erwartungen und Erholung bei Menschen mit unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken befassen, auswertet (vgl. Hayden et al. 2019). Die Autorinnen und Autoren fanden eine moderate Evidenz für einen starken Zusammenhang von positiven Erwartungen an einer Erholung und einer höheren

Beteiligung am Arbeitsleben (vgl. Hayden et al. 2019). Als Grundlage für die Studie dient ein Modell, welches als Einflussfaktoren unter anderem Therapieerwartungen und frühere persönliche Erfahrungen benennt (vgl. Hayden et al. 2019).

Eine Metaanalyse von 46 Studien mit psychotherapeutischem Fokus kommt des Weiteren zu dem Schluss, dass die Erwartungen vor Therapiebeginn, oder im frühen Stadium einer Therapie, einen signifikanten positiven Effekt auf das Ergebnis der Therapie haben (vgl. Constantino et al. 2011).

Auch in Studien, die sich mit dem Placebo-Effekt befassen finden sich Erwartungen als Teil des Placebo-Effekts wieder und sind daher ein Faktor, der weiterhin untersucht wird (vgl. Benedetti 2012; Schwarz et al. 2016; Rief und Petrie 2016), was die klinische Bedeutung von Erwartungen unterstreicht.

Ein Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss von Erwartungen vor Beginn einer neuen medikamentösen Therapie bei Menschen mit RA zu untersuchen. Einen ersten Hinweis darauf, dass Menschen mit RA Erwartungen an ihre medikamentöse Therapie hegen, liefert eine retrospektive Befragung von Teilnehmenden der niederländischen BeSt-Studie (Niederländisches Akronym für „Behandel-Strategieën“, auf Deutsch „Behandlungsstrategien“) (vgl. Goekoop-Ruiterman et al. 2005; Goekoop-Ruiterman et al. 2007). Goekoop-Ruiterman et al. (2005) verglichen in einem prospektiven Setting vier unterschiedliche Therapiestrategien bei Menschen mit neu aufgetretener RA. Eine anschließende retrospektive Befragung der Teilnehmenden bezüglich Therapiepräferenzen zeigte unter anderem deutliche Präferenzen für, oder gegen bestimmte Therapien unter den Behandelten auf (vgl. Goekoop-Ruiterman et al. 2007). Eine Studie aus Japan aus dem Jahr 2012 ergab, dass Menschen mit RA sich von ihrer Medikation vor allem einen Langzeiterfolg erwarten, der zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens führt (vgl. Funahashi und Matsubara 2012).

In der vorliegenden Studie wird nun der Effekt, den prätherapeutische Erwartungen von Menschen mit RA auf das Ergebnis der DMARD-Therapie haben, untersucht.

Neben den Effekten von Erwartungen sind auch die Einflussfaktoren, die sich auf Erwartungen auswirken, Gegenstand dieser Studie.

In der Literatur finden sich verschiedene Faktoren, deren Einfluss auf Erwartungen diskutiert wird (vgl. Rief et al. 2015; Rief und Petrie 2016; Chunta 2009; Woolley et al. 1978).

Eine schematische Übersicht der verschiedenen Faktoren, die sich auf Erwartungen

auswirken, ist in Abbildung 1 dargestellt. Eine hierarchische Gewichtung wird hier nicht wiedergegeben.

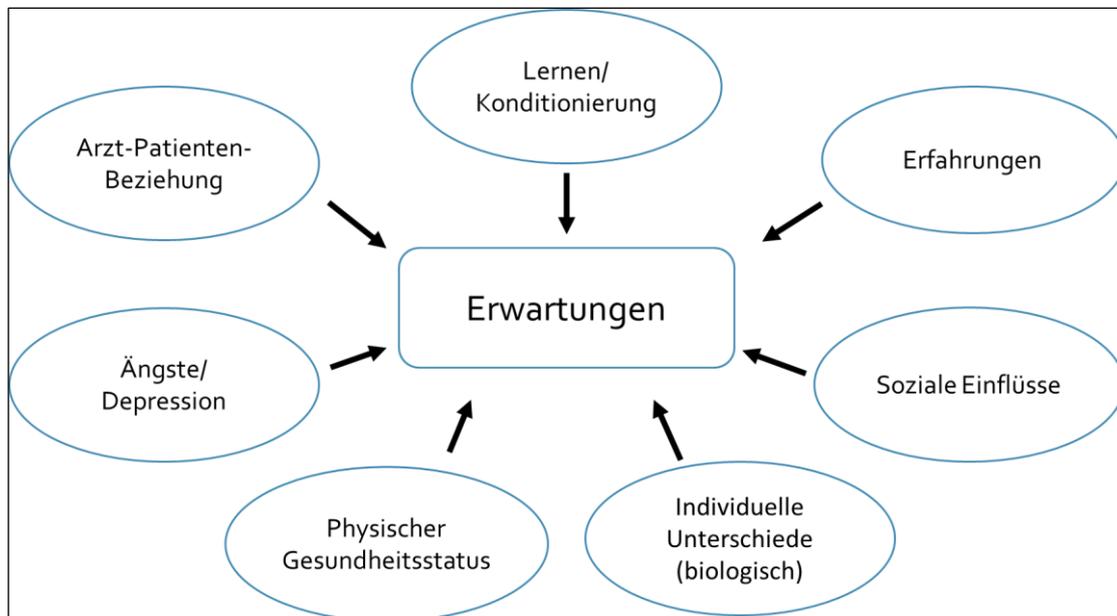


Abb. 1: Einflussfaktoren auf Erwartungen

Quelle Grafik: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380); Quellen inhaltliche Ergänzungen: (vgl. Rief und Petrie 2016; Chunta 2009; Woolley et al. 1978)

Rief et al. (2015) benennen als Einflussfaktoren auf Erwartungen Lernen und Konditionierung, soziale Einflüsse und individuelle Unterschiede, wobei sie sich hier auf genetische und biologische Einflüsse beziehen. In Bezug auf die Konditionierung führen sie einen Lernmechanismus an, nach dem auf einen spezifischen Reiz die Erwartung folgt, dass sich diesem Reiz eine bestimmte Konsequenz anschließt (vgl. Rief et al. 2015). Des Weiteren führen sie an, dass sich die sozialen Einflüsse unter anderem durch Gruppen und den Konsum von Medien auf Erwartungen auswirken, während es in Hinblick auf die biologischen und genetischen Einflüsse noch Forschungsbedarf bezüglich der Funktion des peripheren und zentralen Nervensystems gebe (vgl. Rief et al. 2015). In einem späteren Aufsatz wird die Rolle von bereits gemachten eigenen Erfahrungen im Beziehungsgeflecht mit Erwartungen betont (vgl. Rief und Petrie 2016). Ein Hinweis für einen Zusammenhang von Ängsten und Depressionen und Erwartungen findet sich in einer Studie von Chunta (2009) zu

Operationen am offenen Herzen. In der untersuchten Kohorte fand sich eine negative Korrelation zwischen den präoperativen Erwartungen und Ängsten, genauso wie eine negative Korrelation zwischen den präoperativen Erwartungen und Depressionen (vgl. Chunta 2009). Ein positiver Zusammenhang fand sich hingegen zwischen den präoperativen Erwartungen und sowohl dem präoperativem als auch dem postoperativem körperlichem Gesundheitszustand (vgl. Chunta 2009). Als letzter Punkt des Schaubildes ist hier noch die Arzt-Patienten-Beziehung (APB) zu nennen. Eine Studie, die sich unter anderem der Erforschung eines Zusammenhangs zwischen der APB und Erwartungen widmet, ist die von Woolley et al. (1978). In einer Analyse von 1761 Patientinnen und Patienten, die mit einem akuten medizinischen Anliegen ambulant behandelt wurden, wurde der Effekt der Kommunikation zwischen Therapierenden und Behandelten auf verschiedene Faktoren untersucht (vgl. Woolley et al. 1978). Eine These, welche hier auf Basis der Ergebnisse diskutiert wird, ist eine Beeinflussung der Erwartungen von Patientinnen und Patienten durch die Kommunikation mit den Therapierenden (vgl. Woolley et al. 1978). Unterstützend scheint hier das Ergebnis zu sein, dass sowohl die APB als auch die Erwartungen unter den besten Prädiktoren für die Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis rangierten (vgl. Woolley et al. 1978).

Die Untersuchung von Einflussfaktoren auf Erwartungen bei Menschen mit RA erfolgt in dieser Studie im Hinblick auf die APB und auf gemachte Erfahrungen. Eine Erläuterung hierzu findet sich in den folgenden Kapiteln.

Eine Studie von Mucke et al. (2021b) konnte bereits zeigen, dass Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie bei Menschen mit RA sich sowohl auf subjektive, als auch auf objektive Messwerte der Krankheitsaktivität auswirken. Gemeinsam mit dem CRP-Wert zu Beginn einer medikamentösen Therapie und den gemessenen Erwartungen, konnten 36% der Änderung im DAS28-CRP-Wert zum Kontrollzeitpunkt erklärt werden (vgl. Mucke et al. 2021b). Des Weiteren konnte die Angst vor unerwünschten Wirkungen als ein Faktor identifiziert werden, der sich negativ auf das Therapieansprechen auswirkt (vgl. Mucke et al. 2021b). Entsprechend zeichnet sich ein Potenzial zur Verbesserung des Therapieansprechens durch Miteinbeziehung von Erwartungen ab, welches jedoch noch weiterer Untersuchungen bedarf, insbesondere weiterer Untersuchungen von Faktoren, die sich wiederum auf die Erwartungen

auswirken, um diese zukünftig gezielt therapeutisch adressieren zu können (vgl. Mucke et al. 2021b).

1.2.2 Arzt-Patienten-Beziehung

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie untersucht wird, ist der Einfluss der Arzt-Patienten-Beziehung (APB), zum einen auf die Erwartungen an eine neue Therapie von Menschen mit RA und zum anderen auf das Therapieansprechen direkt. Ein Beleg für die Relevanz der Kommunikation im medizinischen Behandlungsverhältnis findet sich in einer Literaturübersicht von Weiland et al. (2012), welche sich mit der Wirkung der Kommunikation innerhalb dieses Verhältnisses bei Menschen mit medizinisch ungeklärten körperlichen Symptomen auseinandersetzt. Auf Basis der Ergebnisse von Bieber et al. (2006), Bieber et al. (2008) und Owens et al. (1995) kam man hier zu dem Schluss, dass eine positive Interaktion nicht nur eine Entlastung des Gesundheitssystems zur Folge hat, sondern auch dazu führt, dass Patientinnen und Patienten auf langfristige Sicht einen besseren Umgang mit ihren Beschwerden entwickeln (vgl. Weiland et al. 2012). Zudem könne eine qualitativ hochwertige Auseinandersetzung mit den Erwartungen der Patientinnen und Patienten zu einer größeren Zufriedenheit bei den Behandelten führen und Ängste mildern (vgl. Weiland et al. 2012; van Dulmen et al. 1995).

Auch in den Empfehlungen der EULAR für das therapeutische Management der RA findet die Kommunikation einen hohen Stellenwert (vgl. Smolen et al. 2017). Hier wird zum Treffen von Therapieentscheidungen auf eine gemeinsame Entscheidungsfindung verwiesen, was unter anderem Informationen über die Krankheit und ihre Risiken, ein Austausch über Ziele, Nutzen und Risiken der Therapie, sowie die Entwicklung eines gemeinsamen Therapieziels beinhaltet (vgl. Smolen et al. 2017).

Wie bereits in Kapitel 1.2.1 ausgeführt, ließen sich in einer vorherigen Studie Hinweise auf einen Einfluss der Qualität des medizinischen Behandlungsverhältnisses auf die Erwartungen der Therapierten zeigen (Woolley et al. 1978). Aus diesem Grund setzt diese Studie einen Fokus darauf, den Einfluss dieser Beziehung auf Erwartungen bei Menschen mit RA zu messen. Zudem wird der Effekt der APB auf das Therapieansprechen analysiert, um die Bedeutung dieses Parameters bei Menschen mit RA zu erfassen.

1.2.3 Erfahrungen mit Medikamenten

Ein weiterer Faktor, der in dieser Studie untersucht wird, ist der Einfluss der Vorerfahrungen mit Medikamenten auf die Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und auf das Therapieansprechen. Menschen mit RA leiden an einer Erkrankung, die oft lebenslang medikamentös behandelt wird (vgl. Schneider und Krüger 2013). Auch bei Erreichen einer langanhaltenden Remission wird empfohlen, die medikamentöse Therapie beizubehalten und sie eventuell zu reduzieren – ein Absetzen der Therapie wird nicht direkt empfohlen (vgl. Fiehn et al. 2018).

Dementsprechend liegt der Schluss nahe, dass Menschen, die seit einem längeren Zeitraum aufgrund ihrer RA in Therapie sind, bereits ausgeprägte Erfahrungen mit Medikamenten gesammelt haben. Auch bei der Erstdiagnose einer RA, ist es möglich, dass bereits Erfahrungen mit Medikamenten vorliegen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, den Einfluss dieser Variable auf Erwartungen und den Therapieerfolg zu messen, um hierauf aufbauend weitere Schritte zum Ausbau des Therapieerfolgs zu ergreifen.

Eine Unterstützung der These, dass das Zusammenspiel von Erwartungen und Erfahrungen von Bedeutung ist, findet sich in einem Review von Rief und Petrie (2016), welches sich mit psychologischen Erwartungsmodellen auseinandersetzt. Wie bereits in Kapitel 1.2.1 ausgeführt, wird die Erfahrung, die bereits im Gesundheitswesen gesammelt wurde, als einer von drei Faktoren benannt, die sich auf die Entwicklung von Erwartungen auswirken (vgl. Rief und Petrie 2016).

Eine qualitative Analyse von 56 Studien befasste sich mit den Einstellungen und Erfahrungen von Menschen mit RA und Spondyloarthritis bezüglich einer Therapie mit DMARDs (vgl. Kelly et al. 2018). Eine Erkenntnis dieser Analyse war, dass die Erfahrungen anderer Patientinnen und Patienten aus dem Familien- oder Bekanntenkreis, das Einnahmeverhalten bei der Therapie sowohl negativ als auch positiv beeinflussen können (vgl. Kelly et al. 2018). Die Betonung liegt hier jedoch auf dem Einfluss der Erfahrung anderer Menschen und nicht auf dem Einfluss der eigenen Erfahrungen. Die vorliegende Studie fokussiert sich hingegen auf den Einfluss der eigenen therapeutischen Erfahrungen von Menschen mit RA auf Erwartungen und Therapieansprechen.

Betrachtet man Ängste ebenfalls als einen Faktor, der mit Erfahrungen in Verbindung

steht, lässt sich hier eine Studie anführen, die sich mit dem Zusammenspiel psychologischer Faktoren auf das Therapieansprechen befasst. In dieser Studie von Kekow et al. (2011) mit 389 Menschen mit RA wurde ein Zusammenhang zwischen Ängsten und einem schlechteren Therapieansprechen gezeigt. Dieser Faktor wird insbesondere relevant, wenn man bedenkt, dass Angststörungen bei Menschen mit RA gehäuft auftreten (vgl. Isik et al. 2007). Die vorliegende Studie erfasst unter anderem den Faktor der Angst in der Erfahrung mit Medikamenten, um zu messen, wie sich diese auf das Therapieansprechen auswirkt.

1.2.4 Adhärenz

Die Adhärenz beschreibt, inwiefern Patientinnen und Patienten eine gemeinsam vereinbarte Therapie einhalten (vgl. Robinson et al. 2008). Dabei liegt die Betonung auf ihrer Mündigkeit in der Entscheidung darüber, beispielsweise eine Medikation so einzunehmen, wie verschrieben (vgl. Robinson et al. 2008; Resnik 2005). Auf diese Weise erfährt die therapeutische Beziehung eine größere Bedeutung, da es nach dieser Definition unerlässlich ist, Entscheidungen auf einer gemeinsamen Basis zu treffen (vgl. Robinson et al. 2008; Vlasnik et al. 2005).

Da ein inadhärentes Verhalten zu mehr Krankheitsschüben bei Menschen mit RA führt (vgl. Contreras-Yáñez et al. 2010), ist es wichtig diesen Faktor als einen möglichen Einflussfaktor auf die Krankheitsaktivität zu untersuchen und zu betrachten, welche Faktoren sich auf die Adhärenz auswirken.

1.3 Ziele der Arbeit

Trotz zunehmender medikamentöser Optionen sind die Einbußen an Lebensqualität und die wirtschaftliche Belastung durch die RA immer noch enorm (vgl. Uhlig et al. 2014; Taylor et al. 2016; Cooper 2000). Dennoch erreichen weniger als die Hälfte der Betroffenen eine Remission und diese zeigt sich zudem nur in wenigen Fällen als langanhaltend (vgl. Yu et al. 2019). Es ist daher von Interesse, auch Prädiktoren außerhalb des reinen Entzündungsprozesses zu isolieren, durch deren Berücksichtigung das Therapieansprechen gezielt verbessert werden kann.

Aus den oben beschriebenen Kapiteln wird ersichtlich, dass Erwartungen eine zentrale Rolle im klinischen Kontext einnehmen. Diese Studie beschäftigt sich nicht nur mit dem Einfluss von Erwartungen auf das Therapieansprechen bei Menschen mit RA, sondern analysiert ebenfalls Einflussfaktoren auf die Entstehung von Erwartungen sowie deren

Einfluss auf das Therapieansprechen. Auch der Faktor der Adhärenz wurde erhoben, um dessen Bedeutung in dieser Konstellation zu untersuchen. Für diese Studie leiten sich hieraus sieben Hypothesen ab, die hier geprüft werden sollen:

- A. Positive Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie führen zu einem besseren Therapieansprechen.
- B. Eine positive APB führt zu positiven Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie.
- C. Positive Erfahrungen mit Medikamenten führen zu positiven Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie.
- D. Eine positive APB führt zu einem besseren Therapieansprechen.
- E. Positive Erfahrungen mit Medikamenten führen zu einem besseren Therapieansprechen.
- F. Angst in der Erfahrung mit Medikamenten führt zu geringerer Adhärenz.
- G. Eine höhere Adhärenz führt zu einem besseren Therapieansprechen.

Eine graphische Darstellung der untersuchten Faktoren und Zusammenhänge ist in Abbildung 2 zu finden. Die Pfeile verdeutlichen dabei die Zusammenhänge, die in den Hypothesen A-G untersucht werden.

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss dieser Faktoren zu erfassen und Erkenntnisse über deren Bedeutung im therapeutischen Kontext zu gewinnen.

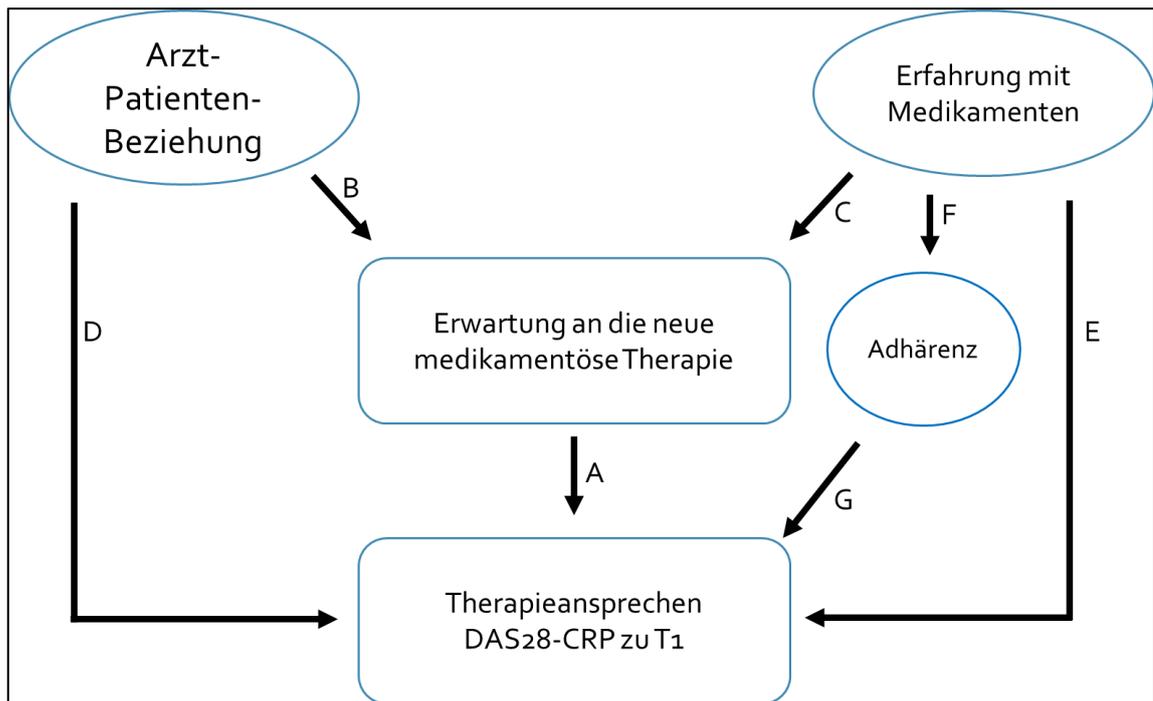


Abb. 2: Graphische Darstellung der untersuchten Zusammenhänge dieser Studie anhand der Hypothesen A-G

Quelle: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380), Quellen inhaltliche Ergänzungen (vgl. Woolley et al. 1978; Rief und Petrie 2016; Contreras-Yáñez et al. 2010; DiMatteo et al. 2000)

Blau umrandet sind die einzelnen Faktoren dargestellt, deren Beziehungen zueinander in dieser Studie untersucht werden. Die Pfeile repräsentieren die Zusammenhänge, die in den Hypothesen A-G untersucht werden. Die Graphik gibt keine hierarchische Ordnung wieder.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für diese Studie wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt. Die Studiennummer lautet: 6243R.

Im Deutschen Register klinischer Studien ist sie unter DRKS00017042 registriert.

Für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

2.2 Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden Menschen mit einer RA nach ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010 (vgl. Aletaha et al. 2010) und einem Wechsel oder einer Ersttherapie mit einem DMARD. Zudem gehörte die Volljährigkeit zu den

Einschlusskriterien. Ausschlusskriterien waren ein ungenügendes Sprachverständnis der deutschen Sprache und eine fehlende oder nicht ausgefüllte Einverständniserklärung. Abbildung 3 ist zu entnehmen, wie viele Menschen mit RA und einem anstehenden Therapiewechsel für die Studie gescreent und rekrutiert wurden, sowie die Anzahl der Menschen, die eine Teilnahme ablehnten, oder einer Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen. Insgesamt wurden Daten von 147 Menschen mit RA für die Studie ausgewertet, davon 108 Datensätze von Frauen. Sie wurden im Rahmen eines Termins in der Ambulanz, eines stationären Aufenthalts durch die Studienärzte oder durch Promovierende auf die Studie aufmerksam gemacht und über die Studie aufgeklärt. Ziel der Rekrutierung war eine Studienpopulation von 150 Menschen, welche anhand einer Fallzahlberechnung im Vorfeld der Studie zum Fehlerniveau α von 5% und β von 20% festgelegt wurde.

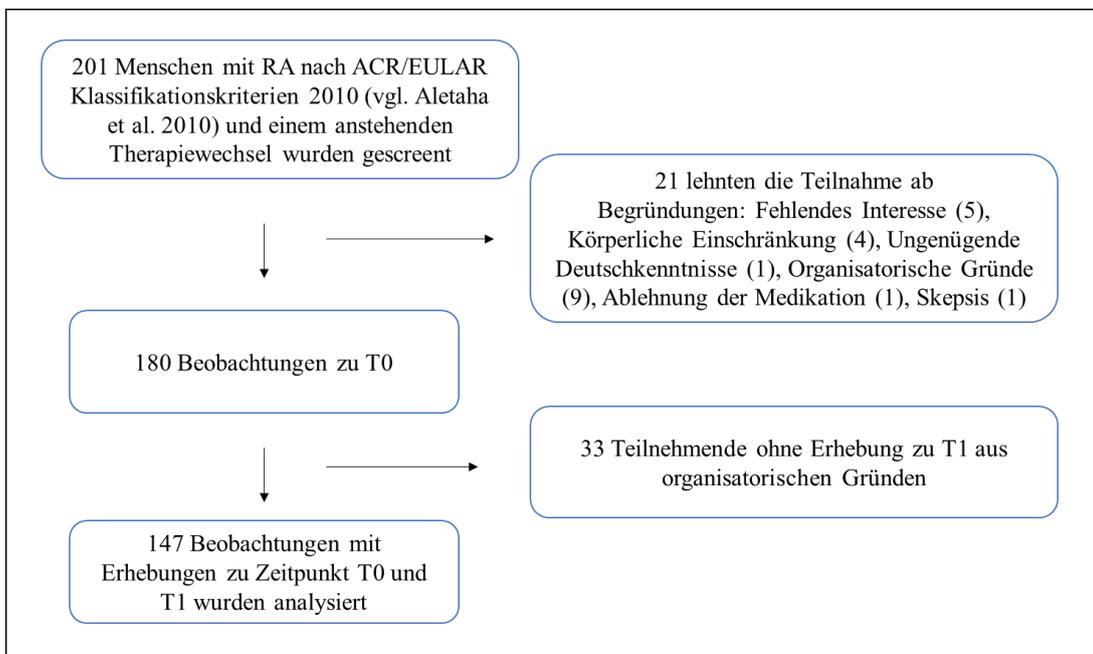


Abb. 3: Flussdiagramm mit den Zahlen der gescreenten und rekrutierten Teilnehmenden sowie die Anzahl der Menschen, die eine Teilnahme ablehnten, oder einer Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen

2.3 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer prospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie mit zwei Untersuchungszeitpunkten - T0 und T1. Die Erhebung zum Zeitpunkt T0 erfolgte vor Einleitung der Therapie und nach Aufklärung über die Studie. Die Erhebung zu T1 wurde etwa drei Monate nach T0 durchgeführt und konnte damit in

den Rahmen eines Routine-Kontrolltermins integriert werden. Um die festgelegte Größe der Studienpopulation zu erreichen, wurde multizentrisch in der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller-Forschungszentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf, in der Rheumatologie des Krankenhauses St. Josef in Wuppertal und im Rheinischen Rheuma-Zentrum Meerbusch rekrutiert. Die Erhebung erfolgte auf den Stationen und in den Ambulanzen des jeweiligen Hauses durch das Studienpersonal. Insgesamt stammen die Daten aus einem Erhebungszeitraum von 20 Monaten. Die letzten Daten wurden im Oktober 2019 erfasst. Die Erhebung der untersuchten Variablen fand durch Fragebögen statt, auf die in Kapitel 2.4 genauer eingegangen wird. Ausgehändigt wurden die Fragebögen jeweils zum Zeitpunkt T0 und T1 und vor Ort durch die Teilnehmenden ausgefüllt. Angaben zur Person, wie das Alter und Geschlecht, sowie Laborparameter, wie das CRP, wurden im Rahmen der Routinedokumentation und Routinediagnostik erfasst. Der ärztliche Befund zur Berechnung des DAS28-CRP wurde durch einen gesonderten Fragebogen erfasst. Zwei weitere Promovierende untersuchten an der gleichen Studienpopulation anhand von Fragebögen und Laborparametern aus Blutproben die Fragestellungen nach dem Einfluss von Persönlichkeitsstruktur und der Herzfrequenzvariabilität auf Erwartungshaltung und Therapieergebnis.

2.4 Fragebögen

Um die Fragestellung gezielt zu untersuchen, wurde eine Auswahl an Fragebögen und Fragen getroffen, die in diesem Kapitel vorgestellt werden. Das Fragebogenset für Patientinnen und Patienten enthielt zum Zeitpunkt T0 folgende Bestandteile:

- Selbsteinschätzung von Krankheitsaktivität und Schmerzen auf einer Skala von „0“ bis „10“
- Fragen zur Therapieerwartung
- Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten (FEM)
- Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion (FAPI) (vgl. Bieber et al. 2011; Bieber et al. 2010)
- Morisky-Score (vgl. Morisky et al. 1986; Morisky et al. 1990; Morisky und DiMatteo 2011) zur Erfassung der Adhärenz (MMAS© adherence.cc)

Im Rahmen einer kooperierenden Promotionsarbeit enthielt das Fragebogenset zu T0 zudem einen Fragebogen zu Persönlichkeitsmerkmalen, den Big-Five Inventory-SOEP (BFI-S) (vgl. Gerlitz, J. Y., & Schupp, J. 2005), der keine Auswertung in der vorliegenden Untersuchung fand.

Zum Zeitpunkt T1 war der Umfang des Fragebogensets geringer und enthielt folgende Bestandteile:

- Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität auf einer Skala von „0“ bis „10“
- Frage nach dem Vorkommen von Nebenwirkungen
- Fragebogen zur Therapieerwartung

Auch den jeweils behandelnden Therapierenden wurde ein Fragebogenset zu T0 und T1 ausgehändigt. Zu beiden Erhebungszeitpunkten wurde so die ärztliche Einschätzung zur Berechnung des DAS28-CRP erfasst. Zum Zeitpunkt T0 wurden zudem fünf selbst entwickelte Fragen zur Erwartung der Therapierenden abgefragt, sowie das Vorkommen von unerwünschten Wirkungen im Rahmen der Therapie. Die beiden letzten Parameter wurden zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht verwendet.

Zudem wurde zu beiden Erhebungszeitpunkten die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmenden anhand des Short-Form Health Survey-12 (SF-12) (vgl. Ware Jr et al. 1996) erfasst, sowie das Ausmaß der körperlichen Einschränkungen durch die Erkrankung mittels des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH) (vgl. Raspe et al. 1990). Um die Fragestellung gezielt zu untersuchen, wurde auf das Einbeziehen dieser Parameter in der hiesigen Analyse verzichtet. Im Folgenden werden die zur Analyse verwendeten Fragebögen genauer erläutert.

2.4.1 Disease Activity Score 28 (DAS28)

Um die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt T0 und T1 zu bemessen, wurde der DAS28-CRP ausgewählt (vgl. Fransen et al. 2004; Prevoo et al. 1995). Der DAS28-CRP ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Menschen mit RA (vgl. Wells et al. 2009).

In den DAS28-CRP fließen sowohl Parameter aus Einschätzung der Patientinnen und Patienten ein als auch Parameter, die durch die Therapierenden eingeschätzt werden. Im Detail sind das die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, wobei für

diese Beurteilung 28 Gelenke herangezogen werden, die Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität in den letzten sieben Tagen auf einer numerischen Rating-Skala von 0 bis 10 und der serologische Entzündungsparameter CRP (vgl. Fransen et al. 2004).

Mit diesen Variablen wird der DAS28-CRP anhand folgender Formel berechnet:

$$\begin{aligned} \text{DAS28 (CRP)} &= 0,56 * \sqrt{\text{druckschmerzhaft e Gelenke}} \\ &+ 0,28 * \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} + 0,36 * \ln(\text{CRP} + 1) \\ &+ 0,014 * \text{Krankheitsaktivität} + 0,96 \end{aligned}$$

(vgl. Fransen et al. 2004)

Die Einteilung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand von Grenzwerten. Ein Score $\leq 3,2$ ist definiert als geringe Krankheitsaktivität, ein Score $\geq 5,1$ beschreibt eine hohe Krankheitsaktivität (vgl. van Gestel et al. 1998). Eine Remission der Erkrankung ist definiert als ein Score $< 2,6$ (vgl. Anderson et al. 2012).

2.4.2 Fragen zur Therapieerwartung

Die Fragen zur Therapieerwartung wurden aus einer Weiterentwicklung des Fragebogens zur Erwartungshaltung einer vorangegangenen Studie der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrums Düsseldorf selektiert, welche erste Ergebnisse für die Assoziation zwischen Erwartungshaltung und Therapieansprechen bei Menschen mit RA lieferte (vgl. Mucke et al. 2018; Dimitriou 2017). Durch die Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden mit Hilfe eines Regressionsmodells aus dem Fragebogen zur Erwartungshaltung die zehn Items mit dem stärksten Erklärwert für das Outcome selektiert. Zur Untersuchung des Einflusses von Erwartungen auf eine neue medikamentöse Therapie wurden von diesen zehn Items drei zur weiteren Analyse ausgewählt. Dabei wurden die drei Fragen ausgewählt, die am gezieltesten den Inhalt der zugrundeliegenden Hypothesen bezüglich der Erwartungen an ein neues Medikament abfragen. Anhand dieser Items wurde die Einstellung der Teilnehmenden durch Aussagen zu verschiedenen Themen abgefragt. Die Themen umfassten dabei die Erwartungen gegenüber der Wirksamkeit von Medikamenten, Aussagen zur Selbstwirksamkeit und Ängste bezüglich Nebenwirkungen. Die Überzeugung von diesen Aussagen konnte auf einer fünfstufigen Likert Skala angegeben werden. Dabei waren die Aussagen unterschiedlich gepolt. Ein

hoher Wert auf der Skala konnte somit, je nach Aussage, beispielsweise für eine niedrige Überzeugung von einer Linderung, oder für eine niedrige Überzeugung von unerwünschten Wirkungen durch das neue Medikament stehen. Um den Einfluss dieser Items zu untersuchen, wurden sie zu weiteren Variablen in Beziehung gesetzt. Die genutzten Items sind in Kapitel 2.4.6 aufgeführt.

2.4.3 Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion (FAPI)

Um die Qualität der APB messen zu können und anschließend weitere Zusammenhänge untersuchen zu können, wurde der Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion, kurz FAPI (vgl. Bieber et al. 2011; Bieber et al. 2010), als Instrument ausgewählt. Der FAPI setzt sich aus 14 Items zusammen. Die Sicht der Patientinnen und Patienten wird anhand von Aussagen erfragt. Die Aussagen geben dabei den Eindruck zu unterschiedlichen Themen wieder, wie die Qualität der Aufklärung, das Ausmaß der erhaltenen Informationen und wie interessiert die Therapierenden an den Problemen gewirkt haben. Ihre Einschätzungen zu diesen Aussagen werden in 5 Stufen abgefragt, wobei die Antwortmöglichkeiten von „trifft nicht zu“ (1) bis „trifft ganz genau zu“ (5) reichen (vgl. Bieber et al. 2010).

Mit einem Cronbachs alpha von 0,97 weist er eine hohe interne Konsistenz auf und fungiert in Zusammenschau mit seiner nachgewiesenen Validität als geeignetes Messinstrument für die Qualität der APB (vgl. Bieber et al. 2011). Zur Auswertung des FAPI wird ein Gesamtscore errechnet, indem der Mittelwert aus allen 14 Einzelitems berechnet wird (vgl. Bieber et al. 2010). Demnach ergibt sich für den Gesamtscore ein Minimalwert von 1, der eine APB mit niedriger Qualität darstellt, und ein Maximalwert von 5, der eine qualitativ hochwertige APB abbildet (vgl. Bieber et al. 2011; Bieber et al. 2010).

2.4.4 Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten (FEM)

Um den Einfluss der bisherigen Erfahrung mit Medikamenten auf das Therapieansprechen zu messen, wurden drei Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten (FEM), aus denen sich sechs Items ergeben, im Zusammenhang mit weiteren Variablen analysiert. Diese Fragen entstammen einem Fragenset zur Erfahrung mit Medikamenten, welches von der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie

des Universitätsklinikums Düsseldorf für diese Studie entwickelt wurde. Die FEM erfassen Erfahrungen, die mit der letzten und der ersten Rheumatherapie gemacht wurden, sowie generelle Erfahrungen, die mit Medikamenten in der Vergangenheit gesammelt wurden. Hierzu wird unter anderem nach dem subjektiven Gefühl der Wirksamkeit der ersten und der letzten Rheumatherapie gefragt. Die Angaben erfolgen jeweils anhand einer fünf-stufigen Likert-Skala, oder durch die Auswahl einer oder mehrerer Antwortmöglichkeiten anhand einer Liste. Die FEM sind in Kapitel 2.4.6 aufgeführt.

2.4.5 Morisky-Score

Um den Einfluss der Adhärenz berücksichtigen zu können, bestimmten wir diesen Parameter mit Hilfe des Morisky-Scores (vgl. Morisky et al. 1986; Morisky et al. 1990; Morisky und DiMatteo 2011). Mit seinen vier Fragen erfasst dieser Fragebogen die Selbsteinschätzung bezüglich der Einnahme von Medikamenten. Hier wird nach der Kontinuität der Einnahme gefragt und ob die Medikamente unter bestimmten Bedingungen nicht mehr eingenommen werden. Bei den Antwortmöglichkeiten kann zwischen „Ja“ und „Nein“ gewählt werden, wobei jedes „Ja“ für ein inadhärentes Verhalten spricht. Zur Auswertung des Fragebogens wurden alle bejahten Aussagen addiert. Ein Score von „0“ entspricht somit der höchstmöglichen Adhärenz, ein Score von „4“ der niedrigsten Adhärenz (vgl. Morisky et al. 1986). Das Cronbachs alpha liegt bei 0,61 (vgl. Morisky et al. 1986).

(MMAS© adherence.cc)

2.4.6 Namen und Polung der untersuchten Variablen

In Tabelle 2 und 3 sind die Fragen zur Therapieerwartung und die FEM inklusive Polung dargestellt. Die Benennung der Variablen erfolgte entsprechend dem Inhalt der jeweiligen Aussagen und um sich im Text besser hierauf beziehen zu können.

Variablenname	Aussage	Polung
Linderungs-Variable	1. Das neue Medikament wird zu einer schnellen Linderung der Beschwerden führen	1: Davon bin ich voll und ganz überzeugt 2: Davon bin ich eher überzeugt 3: Unentschieden 4: Davon bin ich eher nicht überzeugt 5: Davon bin ich überhaupt nicht überzeugt
Angst-UAW-Variable	2. Ich habe Angst vor unerwünschten Wirkungen des neuen Medikaments	1: Davon bin ich voll und ganz überzeugt 2: Davon bin ich eher überzeugt 3: Unentschieden 4: Davon bin ich eher nicht überzeugt 5: Davon bin ich überhaupt nicht überzeugt
Egal-Variable	3. Egal, was ich tue, ich kann doch nichts ändern an meiner rheumatoiden Arthritis.	1: Davon bin ich voll und ganz überzeugt 2: Davon bin ich eher überzeugt 3: Unentschieden 4: Davon bin ich eher nicht überzeugt 5: Davon bin ich überhaupt nicht überzeugt

Table 2: Auführung der Fragen zur Therapieerwartung – in der Spalte „Variablenname“ findet sich die Bezeichnung, mit der im Text auf die jeweilige Variable Bezug genommen wird

Variablenname	Frage/Aussage	Polung
Letzt-Therapie-Variable	2. Meine letzte Therapie hat mir geholfen	1: gar nicht 2: weniger 3: mittelmäßig 4: ziemlich 5: sehr
Erst-Therapie-Variable	6. Meine erste Therapie hat mir geholfen:	1: gar nicht 2: weniger 3: mittelmäßig 4: ziemlich 5: sehr
	11. Grundsätzlich haben Sie in ihrem bisherigen Leben welche überwiegende Erfahrung mit Medikamenten gemacht (Mehrfachantworten möglich):	-----
Helfen-Variable	Sie helfen mir	1: Angekreuzt 2: Nicht angekreuzt
Brauchen-Variable	Ich brauche sie	1: Angekreuzt 2: Nicht angekreuzt
Angst-Erf.-Variable	Ich habe Angst davor	1: Angekreuzt 2: Nicht angekreuzt
Schaden-Variable	Sie schaden mir	1: Angekreuzt 2: Nicht angekreuzt

Tabelle 3: Aufführung der Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten – in der Spalte „Variablenname“ findet sich die Bezeichnung, mit der im Text auf die jeweilige Variable Bezug genommen wird

2.5 Statistische Methoden

Die Daten der ausgefüllten Fragebögen wurden mit Hilfe der Dokumentationssoftware „Epidata“ mit einer eigens zu diesem Zweck erstellten Eingabemaske eingegeben und gesammelt. Anschließend wurde jeder Fragebogen erneut in einer zweiten, identischen Eingabemaske eingegeben, sodass ein Abgleich beider Masken erfolgen konnte. Etwaige Eingabefehler konnten so detektiert und korrigiert werden. Die Kerndaten der Teilnehmenden, wie Alter und Geschlecht wurden über die Dokumentationsplattform von „Documed“ gesammelt. Der Rohdatensatz wurde pseudonymisiert. Die Analyse der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware „R“ (R Version 4.0.4.). Datensätze, die unvollständig waren, weil die Fragebögen zu T1 nicht vorlagen, wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Dies traf auf insgesamt 33 Datensätze zu. Einzelne fehlende Werte wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die statistischen Analysen wurden durch einen angestellten Statistiker der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum Düsseldorf überprüft und in Teilen parallel berechnet,

wobei die Ergebnisse beider Berechnungen übereinstimmten. Die deskriptive Analyse der Studienpopulation umfasste für stetige Daten die Angabe der Mittelwerte und die Standardabweichungen, sowie für binäre und nominale Daten die Häufigkeitsverteilungen in Prozent. Beschrieben wurden auf diese Weise die Verteilung von Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, der Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Anzahl der Komorbiditäten, der DAS28-CRP zur Baseline und der Morisky-Score.

Lineare Regression

Aufgrund der Erwartung einer linearen Beziehung zwischen den untersuchten Variablen, wurde zur Untersuchung der Fragestellungen die Methode der multiplen linearen Regression gewählt. Die Durchführung erfolgte unter Einbeziehung möglicher Confounder. Mit dieser Methode kann der Einfluss einer, oder mehrerer unabhängiger Variablen (UV), oder Einflussvariablen, auf eine abhängige Variable (AV), oder Zielvariable untersucht werden. Der Schätzwert oder Schätzer gibt dabei an, um welchen Wert sich die AV im Mittel verändert, wenn die UV um eine Einheit zunimmt (vgl. Luhmann 2015). Das Signifikanzniveau α wurde auf 5% festgelegt. Dabei diente der DAS28-CRP zum Zeitpunkt T1 als AV als Maß für das Therapieansprechen. Um die Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie zu untersuchen, wurden die Fragen zur Therapieerwartung in Beziehung zu weiteren Variablen gesetzt. Zur Untersuchung der APB wurde der Gesamtscore des FAPI genutzt. Die Erfahrung mit Medikamenten wurde mittels der Angaben zu den Fragen 2, 6 und 11 des FEM untersucht. Der Einfluss der Adhärenz wurde anhand des Gesamtscores des Morisky-Scores ermittelt.

Mit dem DAS28-CRP wurde ein Parameter verwendet, der sich sowohl aus subjektiven Einschätzungen als auch aus einem objektivem Laborparameter zusammensetzt. Dementsprechend wurden in den Analysen zum einen die Einflüsse subjektiver Einschätzungen aufeinander gemessen und zum anderen Einflüsse subjektiver Einschätzungen auf einen gemischten Parameter, wie den DAS28-CRP.

Mediationsanalyse

Um eine eventuelle Mediation in der Beziehung zwischen zwei Variablen durch eine dritte Variable zu detektieren, wurden Mediationsanalysen durchgeführt. Von einem Mediator spricht man, wenn ein Effekt zwischen einer UV und einer AV über eine dritte Variable, den Mediator, teilweise oder komplett, vermittelt wird (vgl. Baron und Kenny

1986). Es geht also darum herauszufinden, ob und wenn ja, wie stark, der Effekt auf die AV über eine dritte Variable vermittelt wird. Den Effekt zwischen der UV und der AV nennt man den direkten Effekt. Der Effekt zwischen Mediator und AV wird als indirekter Effekt bezeichnet. Addiert man diese beiden Effekte, erhält man den totalen Effekt. Je größer der Anteil des indirekten Effekts am totalen Effekt, desto größer ist der Einfluss des Mediators am Ergebnis (vgl. Baron und Kenny 1986).

Korrelation

Um das gemeinsame Vorkommen von Antwortmöglichkeiten bei der bisherigen Erfahrung mit Medikamenten genauer zu untersuchen, wurde die Korrelation der Antwortmöglichkeiten zur Frage nach den bisherigen Erfahrungen mit Medikamenten der FEM, bei der Mehrfachantworten möglich waren, mittels des Phi-Koeffizienten berechnet. Der Phi-Koeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Dabei spricht ein Wert von 0 für eine komplette Unabhängigkeit der Variablen voneinander. Je weiter der Wert von 0 entfernt ist, desto stärker hängen die beiden untersuchten Werte zusammen. Von einer starken Korrelation spricht man bei einem Koeffizienten $>0,5$, von einer mittleren bei einem Wert $>0,3$ (vgl. Weiß 2019)

Multiple Imputation

Eine Besonderheit des FAPI ist die Möglichkeit, eine Anzahl fehlender Werte zwischen 1 und 3 mittels multipler Imputation zu ersetzen (vgl. Bieber et al. 2011; Sijtsma und van der Ark 2003). Die multiple Imputation ist ein gängiges mathematisches Verfahren, das zur Problembehandlung bei fehlenden Werten in Datensätzen angewendet werden kann (vgl. Rubin 1987; Rubin 1996). Dabei erfolgt, unter Berücksichtigung von bestimmten Prädiktoren und der Einbeziehung von Zufallsfehlern, das Einsetzen eines Schätzwertes für einen fehlenden Wert. Dieser Vorgang wurde in „R“ mit Hilfe des „mice“-packages (vgl. van Buuren und Groothuis-Oudshoorn 2011) durchgeführt. Insgesamt wurden im FAPI die Daten von drei der 147 ausgewerteten Datensätze auf diese Weise vervollständigt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Beschreibung der Population

Insgesamt wurden 147 Datensätze ausgewertet. Zum ersten Mal vorgestellt wurden Teile dieser Ergebnisse auf dem Deutschen Rheumatologiekongress 2021 (vgl. Mucke et al. 2021a). Die demographische Beschreibung der Verteilung von Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Zeitpunkt des Therapiebeginns, Anzahl der Komorbiditäten, DAS28-CRP zur Baseline und des Morisky-Scores ist in Tabelle 4 dargestellt. Hier findet sich zudem eine Aufschlüsselung nach Teilnehmenden, die Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten angegeben haben und solchen, die dies nicht angegeben haben. In der Tabelle wird deutlich, dass mit 73,5% mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen wurden. Die mittlere Krankheitsdauer der Stichprobe lag bei 5,5 Jahren und die mittlere Anzahl der Komorbiditäten lag bei 2,3, wobei die Komorbiditäten hier keine inhaltliche Unterscheidung erfuhren. Der DAS28-CRP zur Baseline der gesamten Stichprobe lag im Durchschnitt bei 4,51 mit einer Standardabweichung von 1,21. Die Dauer zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und dem Therapiebeginn lag in unserer Stichprobe mehrheitlich bei weniger als sechs Monaten. Unterteilt man die untersuchte Kohorte in eine Subgruppe mit der Angabe von Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten und eine Subgruppe ohne diese Angabe, fällt auf, dass sich diese Mehrheit verschiebt: Bei Menschen mit der Angabe von Angst in der Vorerfahrung zeigt sich ein überwiegender Therapiebeginn im Bereich zwischen sechs Monaten und zwei Jahren, während in der anderen Subgruppe der Therapiebeginn mehrheitlich bei unter sechs Monaten nach Symptombeginn liegt.

Merkmal	Gesamt	Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten	
		Angegeben, n= 28	Nicht angegeben, n=119
Anzahl	n=147		
Geschlecht weiblich, n (%)	108 (73.5)	22 (78.6)	86 (72.3)
Alter in Jahren, mean (SD)	57.22 (12.83)	57.07 (9.33)	57.26 (13.56)
Krankheitsdauer in Jahren, mean (SD)	5.57 (8.03)	5.29 (5.60)	5.64 (8.51)
Therapiebeginn, n (%)			
1: „weniger als 6 Monate“	61 (41.5)	9 (32.1)	52 (43.7)
2: „6 Monate bis 2 Jahre“	55 (37.4)	14 (50.0)	41 (34.5)
3: „mehr als 2 Jahre“	31 (21.1)	5 (17.9)	26 (21.8)
Anzahl Komorbiditäten, mean (SD)	2.31 (1.74)	2.18 (1.42)	2.34 (1.81)
DAS28-CRP zur Baseline, mean (SD)	4.51 (1.21)	4.21 (1.23)	4.58 (1.19)
Morisky-Score, mean (SD) (MMAS© adherence.cc)	0.95 (1.05)	1.00 (1.05)	0.93 (1.06)

Tabelle 4: Demographische Beschreibung der Studienpopulation

n = Größe der Stichprobe, SD = Standardabweichung, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Ergebnisse zu Hypothese A - Zusammenhang Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und Therapieansprechen

Der Zusammenhang zwischen den Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und dem Therapieansprechen wurde mit Hilfe der multiplen linearen Regression mit dem DAS28-CRP zu T1 als abhängige Variable und den drei Fragen zur Therapieerwartung als unabhängige Variablen untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Korrigiert wurde in den Analysen jeweils um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, sowie den DAS28-CRP zu T0.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
A.1	DAS28-CRP zu T1	Linderungs-Variable	0.24	-0.02 bis 0.50	0.07
A.2	DAS28-CRP zu T1	Egal-Variable	0.03	-0.15 bis 0.20	0.77
A.3	DAS28-CRP zu T1	Angst-UAW-Variable	-0.20	-0.39 bis -0.01	0.04

Tabelle 5: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und dem Therapieansprechen -Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP, die unabhängigen Variablen sind die Fragen zur Therapieerwartung

Den Ergebnissen der Analyse A.1 ist zu entnehmen, dass mit jeder Einheit, die die *Linderungs-Variable* zunimmt, der DAS28-CRP zu T1 im Mittel um 0,24, 95% Konfidenzintervall [-0,02; 0,50] zunimmt. Je geringer die Überzeugung von einer schnellen Linderung ausgeprägt ist, desto höher zeigt sich die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt T1. Da die Überzeugung von einer schnellen Linderung anhand einer fünfstufigen Skala gemessen wird, ist somit durch Beeinflussung der *Linderungs-Variable* eine maximale Änderung des DAS28-CRP zu T1 um 1,2 möglich.

In Analyse A.2 ist zu erkennen, dass der DAS28-CRP zu T1 mit jeder Einheit, die die *Egal-Variable* steigt, im Mittel um 0,03 zunimmt. In Bezug auf die dazugehörige Aussage bedeutet dies, dass eine geringere Überzeugung, nichts an der RA ändern zu können, im Mittel zu einer sehr gering erhöhten Krankheitsaktivität zu T1 führt. Die Nullhypothese hierzu kann zum gewählten Signifikanzniveau in unserer Kohorte nicht verworfen werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lässt sich hingegen in Analyse A.3 erkennen. Mit jeder Einheit, die die *Angst-UAW-Variable* steigt, sinkt der DAS28-CRP zu T1 im Schnitt um 0,2 [-0,01; -0,39]. Entsprechend beobachtet man in der untersuchten Kohorte bei Menschen, die eine geringere Angst vor unerwünschten Wirkungen des neuen Medikaments angeben, durchschnittlich eine geringere Krankheitsaktivität zu T1. Da die *Angst-UAW-Variable* anhand einer fünfstufigen Skala gemessen wird, ist demnach eine maximale Änderung des DAS28-CRP zu T1 bei Beeinflussung der Angst vor UAWs um 1 möglich.

Um den Einfluss der *Angst-UAW-Variable* weiter zu untersuchen, wurde geprüft, inwiefern sich die Angst vor UAWs auf die Adhärenz auswirkt. Hierzu wurde eine multiple lineare Regression mit dem Morisky-Score als Messinstrument für die Adhärenz als abhängige Variable gerechnet. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Tabelle 6 dargestellt. Korrigiert wurde um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
Zu A.3	Morisky Score	Angst-UAW-Variable	-0.16	-0.32 bis -0.006	0.04

Tabelle 6: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der *Angst-UAW-Variable* und der Adhärenz - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet

Mit jeder Einheit, die die *Angst-UAW-Variable* zunimmt, sinkt der Morisky-Score im Mittel um 0,16 [-0,006; -0,32]. Entsprechend steigt mit geringerer Ausprägung der

Angst vor UAWs im Mittel auch die Adhärenz. Die Null ist nicht im Konfidenzintervall enthalten.

3.2.2 Ergebnisse zu Hypothese B - Zusammenhang Arzt-Patienten-Beziehung und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie

Der Zusammenhang zwischen der APB und den Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie wurde mit Hilfe multipler linearer Regressionen untersucht. Als unabhängige Variable wurde der Gesamtscore des FAPI eingesetzt, dessen Einfluss auf die *Linderungs-Variable* und die *Angst-UAW-Variable* untersucht wurde. Die Ergebnisse dieser Analysen mit Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert sind in Tabelle 7 aufgeführt. Korrigiert wurde in den Analysen jeweils um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
B.1	Linderungs-Variable	Gesamtscore FAPI	-0.24	-0.39 bis -0.09	0.001
B.2	Angst-UAW-Variable	Gesamtscore FAPI	0.37	0.17 bis 0.57	0.0003

Tabelle 7: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Arzt-Patienten-Beziehung und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie-Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, die abhängigen Variablen gehören zu den Fragen zur Therapieerwartung, FAPI = Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion

Analyse B.1 zeigt, dass mit jeder Einheit, die der Gesamtscore des FAPI steigt, die *Linderungs-Variable* im Schnitt um 0,24 [-0,09; -0,39] sinkt. Entsprechend wird mit steigender Qualität der APB eine Zunahme der Überzeugung von einer schnellen Linderung durch das neue Medikament beobachtet. Bei einem maximalen FAPI-Score von 5, ist demnach eine maximale Änderung der *Linderungs-Variable* um 1,2 durch eine Modifikation der Qualität der APB möglich.

In Analyse B.2 lässt sich ablesen, dass die *Angst-UAW-Variable* mit jeder Einheit, die der Gesamtscore des FAPI steigt im Schnitt um 0,37 [0,17; 0,57] zunimmt. Demnach kann hier eine reduzierte Angst vor UAWs bei steigender Qualität der APB beobachtet werden. Der Einfluss der Qualität der APB wirkt sich hier mit einem höheren Schätzwert im Mittel stärker auf die Angst vor UAWs aus als der auf die *Linderungs-*

Variable. Eine maximale Änderung der *Angst-UAW-Variable* von 1,85 kann hier durch Modifikation der APB erreicht werden.

3.2.3 Ergebnisse zu Hypothese C - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie

Der Zusammenhang zwischen Erfahrungen mit Medikamenten und den Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie wurde mit Hilfe von multiplen linearen Regressionen untersucht. Hierzu wurden die FEM als unabhängige Variablen eingesetzt und die *Linderungs-Variable* und *Angst-UAW-Variable* als abhängige Variable untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Korrigiert wurde in den Analysen jeweils um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
C.1	Linderungs-Variable	Angst-Erf.-Variable	-0.21	-0.54 bis 0.12	0.21
C.2	Linderungs-Variable	Erst-Therapie-Variable	0.08	-0.06 bis 0.22	0.27
C.3	Angst-UAW-Variable	Angst-Erf.-Variable	0.80	0.36 bis 1.23	0.0004
C.4	Angst-UAW-Variable	Erst-Therapie-Variable	-0.04	-0.22 bis 0.15	0.68

Tabelle 8: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den Erfahrungen mit Medikamenten und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, die abhängigen Variablen gehören zu den Fragen zur Therapieerwartung, die unabhängigen Variablen entstammen dem Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten

In Analyse C.3 präsentiert sich ein positiver Zusammenhang mit einem hohen Schätzwert von 0,80 [0,36; 1,23] zwischen der *Angst-Erf.-Variable* und der *Angst-UAW-Variable*. Wenn keine Angst in der Erfahrung mit Medikamenten angegeben wurde, sank die Überzeugung von Angst vor UAW bezüglich des neuen Medikaments in unserer Kohorte demnach im Schnitt um 0,80. Mit Blick auf das Konfidenzintervall liegt hier bei Beeinflussung der dichotomen *Angst-Erf.-Variable* eine Änderung der fünfstufigen *Angst-UAW-Variable* um eine Skaleneinheit im möglichen Bereich. In Analyse C.1 konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der *Angst-Erf.-Variable* und der *Linderungs-Variable* nachgewiesen werden mit einem Schätzer von -0,21 [0,12; -0,51], wobei die Null im Konfidenzintervall enthalten ist. In Analyse C.2 stellt sich ein geringer positiver Zusammenhang zwischen der *Erst-Therapie-Variable* und der

Linderungs-Variable dar mit einem Schätzer von 0,08 [-0,06; 0,22]. Auch hier ist die Null im Konfidenzintervall enthalten. Ein ebenfalls geringer Schätzwert von -0,04 [0,15; -0,22] zeigt sich in Analyse C.4. Die Nullhypothese zum Zusammenhang zwischen den Erfahrungen der ersten Therapie und der Angst vor UAW, konnte hier zum gewählten Fehlerniveau nicht verworfen werden.

3.2.4 Ergebnisse zu Hypothese D - Zusammenhang Arzt-Patienten-Beziehung und Therapieansprechen

Um den Zusammenhang zwischen der APB und dem Therapieansprechen zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regression mit dem DAS28-CRP zu T1 als abhängige Variable und dem Gesamtscore des FAPI als unabhängige Variable durchgeführt, wobei um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, sowie den DAS28-CRP zu T0 korrigiert wurde. Das Ergebnis dieser Analyse mit Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
D	DAS28-CRP zu T1	Gesamtscore FAPI	-0.12	-0.36 bis 0.12	0.31

Tabelle 9: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Arzt-Patienten-Beziehung und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1- Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, FAPI = Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP

Analyse D beschreibt einen negativen Zusammenhang zwischen der Qualität der APB und dem DAS28-CRP zu T1 mit einem niedrigen Schätzwert von -0,12 [0,12; -0,36]. Dies besagt, dass mit zunehmender Qualität der APB, der DAS28-CRP zu T1 im Mittel um 0,12 abnimmt. Bei einem maximalen FAPI-Score von 5, ist demnach eine maximale Änderung des DAS28-CRP zu T1 um 0,6 durch eine Änderung der Qualität der APB möglich. Da die Null im Konfidenzintervall enthalten ist, kann die Nullhypothese hier zum gewählten Signifikanzniveau nicht verworfen werden.

Mediationsanalyse

Um zu untersuchen, wie viel des Effektes aus Analyse D durch den möglichen Mediator der Erwartung vermittelt wird, wurde eine Mediationsanalyse durch einen angestellten Statistiker der Poliklinik für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum Düsseldorf

ergänzt. Als Mediator wurde die *Linderungs-Variable* eingesetzt. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 4 dargestellt.

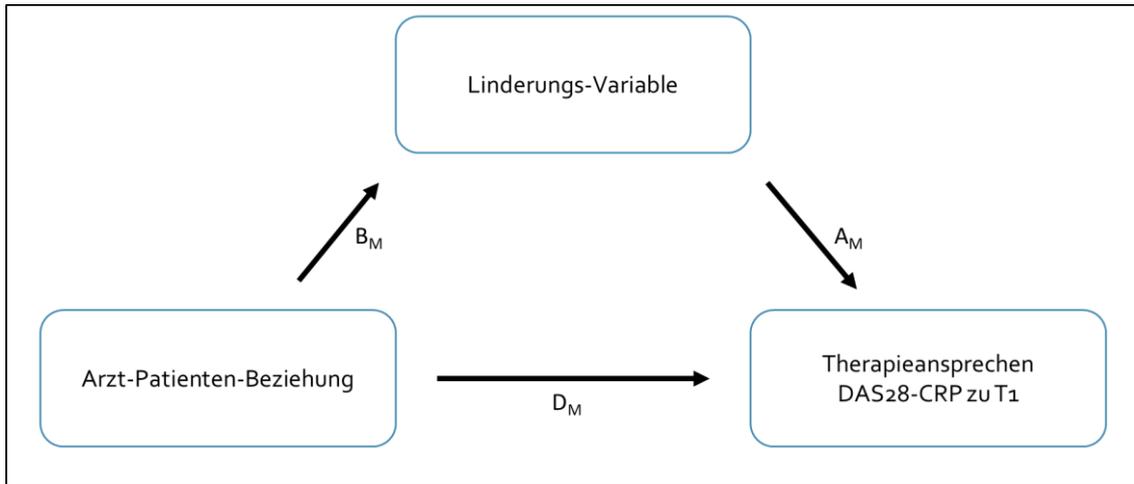


Abb. 4: Graphische Darstellung der Mediationsanalyse zur Hypothese D

Unabhängige Variable: Arzt-Patienten-Beziehung, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable

Die Ergebnisse der Mediationsanalyse sind in Tabelle 10 aufgeführt. Der totale Effekt der APB auf das Therapieansprechen zeigt sich mit einem Schätzwert von -0,12 [-0,39; 0,12]. Der Schätzwert für den Effekt, der durch den Mediator der Erwartung vermittelt wird, beträgt -0,06 [-0,15; 0,02]. Entsprechend wird fast die Hälfte des Einflusses aus Analyse D (48%) durch die *Linderungs-Variable* mediiert.

Mediationsanalyse zur Hypothese D			
Effekt	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
ACME	-0.06	-0.15 bis 0.02	0.12
ADE	-0.06	-0.35 bis 0.17	0.56
Totaler Effekt	-0.12	-0.39 bis 0.12	0.33
Mediierter Anteil	0.48	-3.27 bis 5.07	0.40

Tabelle 10: Ergebnis der Mediationsanalyse zur Hypothese D - Unabhängige Variable: Arzt-Patienten-Beziehung, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable; ACME = average causal mediation effect; ADE = average direct effect; Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet

3.2.5 Ergebnisse zu Hypothese E - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Therapieansprechen

Um die Beziehung zwischen den Erfahrungen mit Medikamenten und dem Therapieansprechen zu untersuchen, wurden die Analysen E.1 bis E.4 durchgeführt. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionen mit dem DAS28-CRP zu T1 als abhängige Variable und den drei FEM als unabhängige Variablen zu sehen, wobei um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, sowie den DAS28-CRP zu T0 korrigiert wurde.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
E.1	DAS28-CRP zu T1	Angst-Erf.-Variable	-0.69	-1.19 bis -0.18	0.008
E.2	DAS28-CRP zu T1	Erst-Therapie-Variable	-0.10	-0.35 bis 0.14	0.40
E.3	DAS28-CRP zu T1	Letzt-Therapie-Variable	-0.17	-0.43 bis 0.09	0.20

Tabelle 11: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Erfahrung mit Medikamenten und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1- Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, , DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP, die unabhängigen Variablen entstammen den Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten

Analyse E.1 zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen der *Angst-Erf.-Variable* und dem DAS28-CRP zu T1 mit einem hohen Schätzer von -0,69 [-0,18; -1,19].

Entsprechend sinkt der DAS28-CRP zu T1, wenn keine Angst in der Erfahrung mit Medikamenten angegeben wurde.

Eher geringe Schätzwerte zeigen sich in den Analysen E.2 und E.3, die den Einfluss der Erfahrung mit der ersten, bzw. der letzten Therapie auf das Therapieansprechen untersuchen. Die Null ist zudem in den jeweiligen Konfidenzintervallen enthalten.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse einer multiplen linearen Regression mit dem DAS28-CRP zu T1 als abhängige Variable und allen vier Antwortmöglichkeiten der Frage zur bisherigen Erfahrung mit Medikamenten aus den FEM (siehe Tabelle 3), aufgelistet. Mehrfachantworten waren bei dieser Frage möglich. Auch hier wurde um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, sowie den DAS28-CRP zu T0 korrigiert.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
E.4	DAS28-CRP zu T1	Helfen-Variable	0.93	0.34 bis 1.52	0.002
		Brauchen-Variable	-0.34	-0.74 bis 0.06	0.09
		Angst-Erf.-Variable	-0.55	-1.04 bis -0.07	0.03
		Schaden-Variable	-0.46	-1.03 bis 0.12	0.12

Tabelle 12: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Erfahrung mit Medikamenten und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1 – Untersuchung der Antwortmöglichkeiten der Frage zur bisherigen Erfahrung mit Medikamenten aus den FEM - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, , DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP

Aus der Analyse E.4 werden verschiedene Zusammenhänge deutlich. Die Untersuchung der *Helfen-Variable* zeigt einen positiven Zusammenhang mit dem DAS28-CRP zu T1 mit einem hohen Schätzwert von 0,93 [0,34; 1,52]. Wurde „Sie helfen mir“ im FEM in Bezug auf die Erfahrung mit Medikamenten nicht angegeben, steigt demnach der DAS28-CRP zu T1 im Mittel entsprechend an. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt einer helfenden Erfahrung in Bezug auf Medikamente in der Vergangenheit mit einem deutlichen Einfluss auf das Therapieansprechen.

Ebenso ist ein statistisch signifikanter Effekt der *Angst-Erf.-Variable* zu verzeichnen, die die Erfahrung von Angst in der persönlichen Erfahrung mit Medikamenten erfragt. Wurde diese Aussage nicht angekreuzt, ist ein Absinken des DAS28-CRP zu T1 um im Mittel 0,55 [-0,07; -1,04] zu erkennen. Dieser Effekt ist bereits aus Analyse E.1 bekannt.

Vergleichsweise geringe Schätzwerte ließen sich für die *Brauchen-Variable* und die *Schaden-Variable* nachweisen, bei denen abgefragt wurde, ob in der bisherigen persönlichen Erfahrung Medikamente gebraucht wurden, bzw. als schädigend empfunden wurden. Die Null befindet sich zudem im jeweiligen Konfidenzintervall.

Mediationsanalyse

Um zu untersuchen, wie viel des Effektes aus Analyse E durch den möglichen Mediator der Erwartung vermittelt wird, wurde eine Mediationsanalyse durch einen angestellten Statistiker der Poliklinik für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum Düsseldorf ergänzt. Als Mediator wurde die *Linderungs-Variable* eingesetzt. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 5 dargestellt.

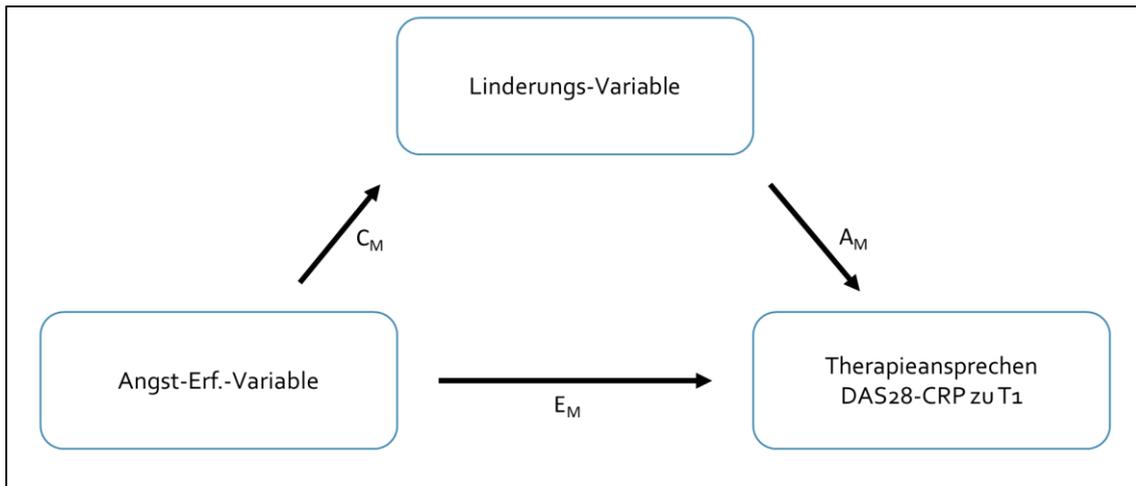


Abb. 5: Graphische Darstellung der Mediationsanalyse zur Hypothese E
 Unabhängige Variable: Angst-Erf.-Variable, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator:
 Linderungs-Variable

Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 13 dargestellt. Von dem totalen Effekt von -0.69 [-1.25; -0.18] auf das Therapieansprechen sind -0.63 [-1.19; -0.13] auf den direkten Effekt durch die Exposition der *Angst-Erf.-Variable* zurückzuführen. Lediglich ein Schätzwert von -0.06 [-0.17; 0.03] (8,5%) ergibt sich für den medierten Effekt durch die *Linderungs-Variable*. Damit geht der Großteil des Effektes (91%) direkt auf die Erfahrung von Angst mit Medikamenten zurück und nur 9% werden durch den Mediator der Erwartung erklärt.

Mediationsanalyse zur Hypothese E			
Effekt	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
ACME	-0.06	-0.17 bis 0.03	0.16
ADE	-0.63	-1.19 bis -0.13	0.02
Totaler Effekt	-0.69	-1.25 bis -0.18	0.01
Mediierter Anteil	0.09	-0.06 bis 0.35	0.17

Tabelle 13: Ergebnis der Mediationsanalyse zur Hypothese E - Unabhängige Variable: Angst-Erf.-Variable, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable; ACME = average causal mediation effect; ADE = average direct effect; Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet

3.2.6 Ergebnisse zu Hypothese F - Zusammenhang Erfahrungen mit Medikamenten und Adhärenz

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Erfahrung mit Medikamenten und der Adhärenz, wurde eine multiple lineare Regression mit Morisky-Score als

abhängige Variable und der *Angst-Erf.-Variable* aus den FEM als unabhängige Variable durchgeführt, wobei um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer, korrigiert wurde. Das Ergebnis dieser Analyse mit Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert ist in Tabelle 14 aufgeführt.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
F	Morisky Score	Angst-Erf.-Variable	-0.05	-0.48 bis 0.38	0.82

Tabelle 14: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Angst in der Erfahrung mit Medikamenten und der Adhärenz- Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet

Analyse F zeigt einen geringen Schätzwert von -0,05 [-0,48; 0,38], der den Zusammenhang zwischen der *Angst-Erf.-Variable* und dem Morisky-Score beschreibt. Entsprechend zeigt sich hier ein geringer Effekt der Angst in der Erfahrung mit Medikamenten auf die Adhärenz. Die Null ist im Konfidenzintervall enthalten.

3.2.7 Ergebnisse zu Hypothese G - Zusammenhang Adhärenz und Therapieansprechen

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Therapieansprechen zu T1 und der Adhärenz, wurde eine multiple lineare Regression mit DAS28-CRP zu T1 als abhängige Variable und dem Morisky-Score als unabhängige Variable durchgeführt, wobei um die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und dem DAS28-CRP zu T0 korrigiert wurde. Das Ergebnis dieser Analyse mit Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert ist in Tabelle 15 aufgeführt.

Analyse	Abhängige Variable	Unabhängige Variable	Schätzer	Konfidenzintervall	p-Wert
G	DAS28-CRP zu T1	Morisky Score	0.18	-0.02 bis 0.39	0.08

Tabelle 15: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Morisky-Score und dem DAS28-CRP zu T1 - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP

Analyse G zeigt, dass mit jeder Einheit, die der Morisky-Score zunimmt, ergo die Adhärenz abnimmt, der DAS28-CRP zu T1 im Mittel um 0,18 [-0,02; 0,39] steigt. Entsprechend ist durch Beeinflussung der Adhärenz bei einem möglichen Morisky-Score zwischen „0“ und „4“, eine maximale Änderung des DAS28-CRP um 0,9 möglich. Die Null befindet sich am äußeren Rand des Konfidenzintervalls.

3.2.8 Korrelationsanalyse Erfahrungen mit Medikamenten

Zur Untersuchung von Korrelationen innerhalb der vier Antwortmöglichkeiten der Frage zur bisherigen Erfahrung mit Medikamenten aus den FEM (siehe Tabelle 3), bei der Mehrfachangaben möglich waren, wurde der Phi-Koeffizient für die jeweiligen Antwortkombinationen berechnet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 16 zu finden.

Analyse	Variable 1	Variable 2	Phi-Koeffizient	Konfidenzintervall
1	Helfen-Variable	Brauchen-Variable	-0.26	-0.41 bis -0.12
2	Helfen-Variable	Angst-Erf.-Variable	-0.06	-0.24 bis 0.12
3	Helfen-Variable	Schaden-Variable	-0.01	-0.18 bis 0.15
4	Brauchen-Variable	Angst-Erf.-Variable	0.12	-0.04 bis 0.28
5	Brauchen-Variable	Schaden-Variable	0	-0.16 bis 0.17
6	Angst-Erf.-Variable	Schaden-Variable	0.15	-0.04 bis 0.34

Tabelle 16: Phi-Koeffizienten der Antwortmöglichkeiten der Frage 11 aus dem Fragebogen zur Erfahrung mit Medikamenten

Bei keiner der Analysen konnte eine starke Korrelation festgestellt werden. Eine negative Korrelation, die nah an den Bereich der mittleren Stärke grenzt, ist mit einem Wert von -0.26 [-0.41; -0.12] in Analyse 1 zu erkennen. Menschen, die „Sie helfen mir“ in der Erfahrung mit Medikamenten nicht angekreuzt haben, tendierten leicht dazu „Ich brauche Sie“ anzukreuzen und umgekehrt. Es zeigt sich also eine leichte Tendenz, zwischen diesen beiden Antwortmöglichkeiten zu entscheiden. Ebenso ist eine leichte positive Korrelation in Analyse 6 zu beobachten. Wenn „ich habe Angst davor“ nicht angegeben wurde, besteht die leichte Tendenz auch „Sie schaden mir“ nicht anzugeben. Hinweise auf ambivalente Erfahrungen mit Medikamenten, wie sie in Analyse 2-5 untersucht wurden, wurden in dieser Kohorte nicht beobachtet.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Diskussion von Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde als multizentrische prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Neben der Erreichung der nötigen Fallzahl, ist auch die Reduktion des Selektionsbias ein Grund für die Wahl eines multizentrischen Vorgehens. Die Ergebnisse sind damit besser auf verschiedene Standorte übertragbar. Jedoch trug dieses Vorgehen auch zur Entstehung unvollständiger Datensätze bei, da T1-Termine beispielsweise durch mangelnde personelle Ressourcen vor Ort nicht durchgeführt werden konnten.

Durch die Wahl eines zeitlichen Abstands von drei Monaten konnten die T1-Termine in die Routine-Kontrolltermine der Teilnehmenden integriert werden, was den zeitlichen Aufwand sowohl für das medizinische Personal als auch für die Teilnehmenden reduziert hat und somit die Akzeptanz bei allen Beteiligten stärkte.

Die Befragung mittels Fragebogen wurde gewählt, um das Risiko einer Beeinflussung durch eine direkte Befragung zu minimieren. Sowohl der FEM als auch die Fragen zur Therapieerwartung wurden dabei durch die Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller-Forschungszentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf eigens zu diesem Zweck entwickelt, da zu Beginn der Studie kein etabliertes Instrument zur Erfassung dieser Parameter in den Recherchen gefunden werden konnte. Eine Schwachstelle dieser Untersuchung ist entsprechend die fehlende Validierung dieser Instrumente, was für zukünftige Studien erfolgen sollte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss von Erwartungen auf das Therapieansprechen zu messen, sowie den Effekt von Vorerfahrungen mit Medikamenten und der APB bei Menschen mit RA auf die Erwartungen und Therapieansprechen zu analysieren. Auf diese Weise hervorgehobene Einflussfaktoren können als Stellschrauben dienen, um Therapien effizienter zu gestalten und den Therapieerfolg zu steigern.

Diskussion der Demographie

Eine überwiegende Beteiligung von Frauen im Vergleich zu Männern an der Studie war zu erwarten, da dieses Geschlechterverhältnis auch in etwa der Häufigkeitsverteilung der RA entspricht (vgl. Cross et al. 2014). Dies unterstützt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf weitere Kohorten von Menschen mit RA. Mit einem durchschnittlichen

DAS28-CRP von 4,5 wies die Kohorte eine moderate Krankheitsaktivität auf, die eher in den Bereich der hohen Krankheitsaktivität tendiert (vgl. Anderson et al. 2012). Dieser Befund ist nicht verwunderlich, da nur Menschen in die Studie eingeschlossen wurden, die einen Therapiewechsel benötigten, oder eine Erstdiagnose ihrer RA erhalten hatten. Betrachtet man die Ergebnisse der demographischen Unterteilung der Teilnehmenden in jene, die Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten angegeben haben und jene, die dies nicht angegeben haben, fällt eine Mehrheitsverschiebung bei den Antwortmöglichkeiten bezüglich des Therapiebeginns nach dem ersten Auftreten der Symptome auf. Von den 28 Teilnehmenden, die Angst in der Vorerfahrung angegeben haben, fiel mit 50% (n = 14) der Therapiebeginn mehrheitlich in einen Zeitraum von sechs Monaten bis zwei Jahren nach Beginn der Symptome. Bei den Teilnehmenden, die keine Angst angegeben hatten (n = 119), lag diese Mehrheit mit 43% (n = 52) bei einem Therapiebeginn unter sechs Monaten nach Symptombeginn. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Ängste in der Vorerfahrung mit Medikamenten zu einem Verzögern des Therapiebeginns führen, beispielsweise durch ein angstbedingtes späteres Konsultieren von Ärztinnen und Ärzten. In der Diskussion zu Hypothese E wird auf diesen möglichen Zusammenhang genauer eingegangen.

Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die Hypothesen

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie im Hinblick auf die Überprüfung der eingangs formulierten Hypothesen diskutiert. Abbildung 6 zeigt eine graphische Veranschaulichung, welche Hypothesen anhand der Studienergebnisse unterstützt werden können und welche nicht. Auf die jeweiligen Variablen, die zu einer Unterstützung der entsprechenden Hypothese beitragen, wird in den jeweiligen Unterkapiteln genauer eingegangen.

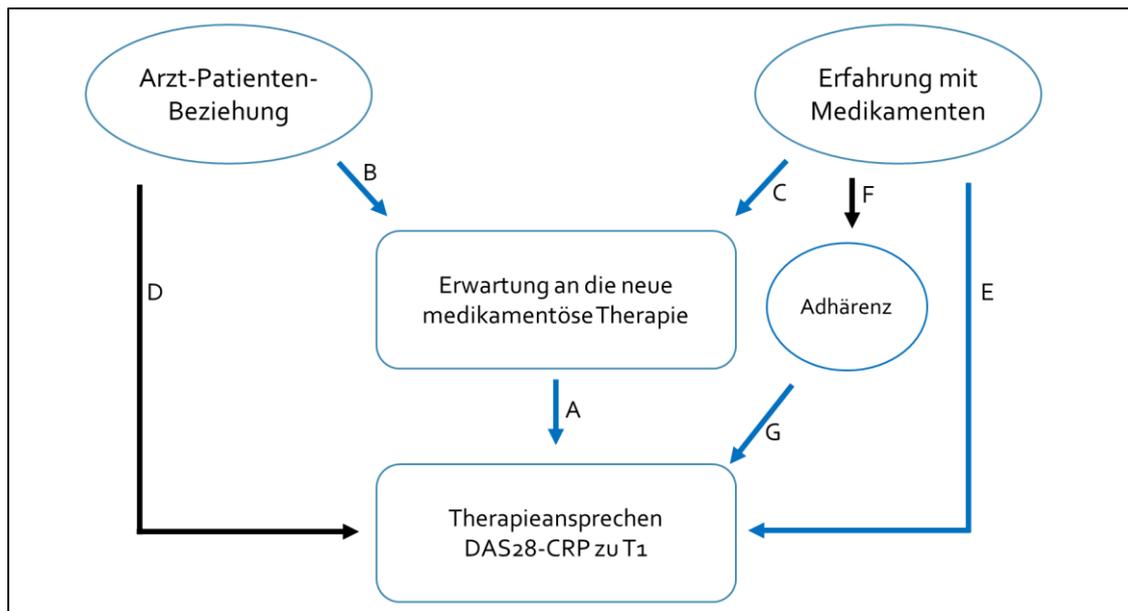


Abb. 6: Graphische Darstellung der untersuchten der Hypothesen A-G mit Markierung der unterstützten Hypothesen anhand der Ergebnisse

Quelle: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380), Quellen inhaltliche Ergänzungen (vgl. Woolley et al. 1978; Rief und Petrie 2016; Contreras-Yáñez et al. 2010; DiMatteo et al. 2000)

Blau umrandet sind die einzelnen Faktoren dargestellt, deren Beziehungen zueinander in dieser Studie untersucht wurden. Die Pfeile repräsentieren die Zusammenhänge, die in den Hypothesen A-G untersucht werden. Blaue Pfeile bedeuten, dass diese Hypothese anhand der Ergebnisse der Studie unterstützt werden können. Die Graphik gibt keine hierarchische Ordnung wieder.

A - Positive Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie führen zu einem besseren Therapieansprechen

Eindrücklich zeigte sich der Effekt der *Angst-UAW-Variable* auf das Therapieansprechen. Je deutlicher die Überzeugung von Angst vor UAWs angegeben wurde, desto schlechter zeigte sich das Therapieansprechen. Interessanterweise konnte in der untersuchten Kohorte auch eine Verknüpfung der *Angst-UAW-Variable* mit der Adhärenz gesehen werden: Mit abnehmender Angst vor UAWs zeigte sich auch die Adhärenz erhöht. Dieses Ergebnis liefert eine zusätzliche Erklärung für das geringere Therapieansprechen bei Menschen mit Angst vor UAWs, welches hier als Folge der unregelmäßigen Einnahme der Medikamente gesehen werden kann. Dennoch liefert dieses Ergebnis auch Grund zu der Annahme, dass es einen Effekt auf das Therapieansprechen gibt, der unabhängig von der Adhärenz durch die Angst vor UAWs ausgelöst wird.

Wie eine Studie aus Japan belegen konnte, sind Ängste mit Bezug auf Nebenwirkungen bei Menschen mit RA keine Seltenheit: Funahashi und Matsubara (2012) konnten an einem Kollektiv von Menschen mit RA zeigen, dass beim Wechsel der Therapie, vor

allem die Angst vor Nebenwirkungen vorherrschend war. Eine Studie, die den Einfluss von Angst auf das Ergebnis einer Herzoperation untersuchte, ergab, dass die Ängste vor der Operation den postoperativen Gesundheitszustand am besten vorhersagen konnten (vgl. Chunta 2009). Es ist denkbar, dass diese Angst Menschen auch davon abhält die Medikation zu wechseln und somit eine mögliche Reduktion der Krankheitsaktivität, oder gar eine Remission verhindert wird. Infolgedessen könnte auch eine Reduktion der Krankheitslast, eine stärkere Beteiligung am Arbeitsleben und somit eine Reduktion der indirekten Krankheitskosten verzögert werden.

Passend zur Angst vor UAWs gaben bei der Studie von Funahashi und Matsubara (2012) bei der Frage nach Informationen, die sie sich vor Beginn einer neuen Behandlung wünschen, 70% der Kohorte an, dass sie vor allem über die entsprechenden Nebenwirkungen und die Wirksamkeit ihrer neuen Therapie aufgeklärt werden möchten (vgl. Funahashi und Matsubara 2012). Dieses Ergebnis verdeutlicht das Interesse der Betroffenen, ein größeres Verständnis für die Therapie ihrer Erkrankung zu erlangen. Es birgt auch die Chance, Angstsinhalte gemeinsam zu thematisieren und eventuell unbegründete Sorgen aufzuklären.

Für die *Linderungs-Variable* konnte ein positiver Einfluss auf das Therapieansprechen gezeigt werden mit einer Signifikanz im Bereich der Borderline-Signifikanz. Je höher die Überzeugung von einer schnellen Linderung ausgeprägt war, desto besser zeigte sich das Therapieansprechen. Durch die Modifikation dieses Einflussfaktors ist nach den vorliegenden Ergebnissen eine maximale Änderung des DAS28-CRP zu T1 um 1,2 möglich. Dies verdeutlicht den großen Einfluss, den die Überzeugung von einer schnellen Linderung auf das Therapieergebnis hat.

Der Einfluss von Angst und Erwartungen auf das Therapieansprechen wurde bereits in ähnlichen Studiendesigns untersucht. Die bereits erwähnte Studie von Chunta (2009) untersuchte auch die Auswirkungen von Erwartungen auf das Ausmaß der Erholung nach einer Operation am offenen Herzen. Ein Ergebnis dieser Studie war, dass positivere Erwartungen mit einem höheren physischen Gesundheitszustand assoziiert waren (vgl. Chunta 2009). Entsprechend lässt sich die Schlussfolgerung, dass Erwartungen einen Einfluss auf das Ergebnis einer Therapie haben, durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nun auch in Bezug auf Menschen mit RA unterstützen. Die Hypothese A wird somit unterstützt.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie in einer linearen Regression auch ein Einfluss der *Angst-UAW-Variable* auf die *Linderungs-Variable*, die beide die

Erwartungen bezüglich der neuen Therapie erfragen, festgestellt werden. Mit jeder Einheit, die die *Angst-UAW-Variable* zunahm, sank die *Linderungs-Variable* im Mittel um 0,19 [-0.07; -0.31]. Entsprechend ist hier eine Zunahme der Überzeugung von einer schnellen Linderung mit abnehmender Angst vor UAWs zu beobachten. Mit Blick auf die Skalierung der *Angst-UAW-Variable* ist eine maximale Änderung der *Linderungs-Variable* um 0,95 möglich. Dieses deutliche Ergebnis unterstreicht den Einfluss, den Ängste auf die Erwartung einer Linderung durch ein neues Medikament haben. Es deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Chunta (2009), in der sowohl vor, als auch nach der Herzoperation stärkere Ängste mit niedrigeren Erwartungen einhergingen (vgl. Chunta 2009).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Thematisierung von Ängsten vor UAWs, auch die Erwartungen entscheidend beeinflussen kann. Es könnte somit dazu beitragen eventuelle Ängste vor Nebenwirkungen in einen praxisnahen und wissenschaftlichen Kontext einzuordnen, gegebenenfalls UAW-bezogene Befürchtungen zu modifizieren und somit Erwartungen an eine Linderung durch das Medikament zu steigern. Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss einer Thematisierung von Angstgehalten bei Menschen mit RA zu untersuchen.

B - Eine positive Arzt-Patienten-Beziehung (APB) führt zu positiven Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie.

Mit steigender Qualität der APB wurde in dieser Kohorte eine Steigerung der Überzeugung von einer schnellen Linderung durch das neue Medikament gesehen. Noch deutlicher konnte mit Zunahme der Qualität eine Abnahme der Angst vor UAWs gesehen werden.

Diese Ergebnisse schließen sich Erkenntnissen aus der eingangs zitierten Studie von Weiland et al. (2012) an, welche die Bedeutung der Kommunikation zwischen Therapierenden und Behandelten hervorhebt, wodurch Erwartungen ermittelt werden und in Folge Ängsten reduziert werden können (vgl. van Dulmen et al. 1995).

Die zu Beginn angeführten Thesen der Studie von Woolley et al. (1978), die eine Beeinflussung von Erwartungen durch Therapierende diskutiert, können durch die Ergebnisse dieser Studie unterstützt und, Menschen mit RA betreffend, spezifiziert werden.

Sie deuten darauf hin, dass Ärztinnen und Ärzte durch die Investition in die Qualität des medizinischen Behandlungsverhältnisses Ängste reduzieren und positive Erwartungen bestärken können. Entsprechend wird die Hypothese B durch diese Ergebnisse unterstützt. Diese Ergebnisse unterstützen ein gemeinsames Vorgehen in der Therapieplanung, wie es in den Empfehlungen der EULAR in Form des shared decision making festgelegt ist (vgl. Smolen et al. 2017). Die Ergebnisse legen zudem nahe, dass ein aktives Erfragen von Ängsten bezüglich UAWs nützlich sein könnte, um hierauf adäquat eingehen und informieren zu können.

C - Positive Erfahrungen mit Medikamenten führen zu positiven Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie.

Deutlich zu erkennen war der Effekt der *Angst-Erf.-Variable* auf die *Angst-UAW-Variable*, wohingegen die *Angst-Erf.-Variable* einen geringeren Effekt auf die *Linderungs-Variable* hatte. Die *Erst-Therapie-Variable* wirkte sich auf keine der beiden Variablen signifikant aus.

Die von Rief et al. (2015) und Rief und Petrie (2016) aufgestellte These des Einflusses bisheriger Erfahrungen auf Erwartungen bestätigt sich in dieser Kohorte von Menschen mit RA teilweise. Der Effekt, den die Angst in der Vorerfahrung auf die Angst vor UAWs hat, ist deutlich. Jedoch wirkte sie sich nicht signifikant auf die Überzeugung von einer schnellen Linderung durch das neue Medikament aus. Die Erfahrungen durch die erste Therapie der RA hatten ebenfalls einen vernachlässigbaren Effekt. Ein Zusammenhang von Ängsten und Erwartungen wurde in der Studie von Chunta (2009) gesehen, wobei der dort genutzte Fragebogen sich auf das Ausmaß von Angst in der vergangenen Woche bezog. Die Übertragbarkeit auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie ist daher begrenzt.

Die Hypothese C lässt sich also in Teilen durch diese Ergebnisse unterstützen. Die Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass ängstliche Erfahrungen in Bezug auf Medikamente die Ängste vor UAWs einer neuen Medikation beeinflussen. Sie lassen dementsprechend vermuten, dass die Thematisierung von Ängsten, wie bereits in der Diskussion der Hypothesen A und B angeführt, nicht nur die Ängste bezüglich möglicher Nebenwirkungen, sondern auch Ängste in Bezug auf gemachte Erfahrungen mit Medikamenten betreffen sollte. Um zu überprüfen, ob die Erfassung und

anschließende Thematisierung dieser Angstinhalte zu einer Veränderung des *Outcomes* führen, bedarf es weiterer Studien.

D - Eine positive APB führt zu einem besseren Therapieansprechen

In der untersuchten Kohorte zeigte sich der Effekt zwischen der APB und dem DAS28-CRP zu T1 auf eher niedrigem Niveau. Durch die Mediationsanalyse wurde dieser Effekt zudem insofern relativiert, als dass fast die Hälfte des Effektes durch die *Linderungs-Variable* vermittelt wurde.

Bezieht man sich hier auf das Review von Weiland et al. (2012), welches unter anderem eine geringere Nutzung des Gesundheitssystems (vgl. Owens et al. 1995) und einen besseren Umgang mit Beschwerden (vgl. Bieber et al. 2008; Bieber et al. 2006) als positiven Effekt einer guten APB zusammenfasst, ließe sich entsprechend postulieren, dass eine positive APB auch zu einem besseren Therapieansprechen führt. Hierfür konnte in dieser Studie kein deutlicher Effekt gezeigt werden. Die Hypothese D kann daher für diese Kohorte nicht unterstützt werden. Der Effekt, den die APB in dieser Kohorte hatte, wirkt sich jedoch über den Mediator „Erwartung“ indirekt auf das Therapieansprechen aus.

E - Positive Erfahrungen mit Medikamenten führen zu einem besseren Therapieansprechen

Eindrücklich präsentierte sich der signifikante Effekt der *Angst-Erf.-Variable* und der *Helfen-Variable* auf das Therapieansprechen. Teilnehmende mit Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten zeigten ein deutlich schlechteres Therapieansprechen. Die Mediationsanalyse verdeutlichte, dass die Änderung im Therapieansprechen zum Großteil auf den Effekt der *Angst-Erf.-Variable* zurückzuführen ist und nur ein geringer Anteil durch die Erwartung vermittelt wurde. Die Angst in der Erfahrung zeigt sich damit als ernstzunehmender Einflussfaktor auf das Therapieansprechen.

In der untersuchten Kohorte war eine insgesamt gute Adhärenz messbar, auch unter den Teilnehmenden, die Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten angaben. Die These aus der angeführten Studie von Kelly et al. (2018), nach der die Erfahrungen anderer Menschen sich auf das Einnahmeverhalten von Patientinnen und Patienten auswirken, konnte hier im Hinblick auf die eigenen Erfahrungen nicht bestätigt werden. Trotz der Erfahrung von Angst bezogen auf Medikamente gaben die Teilnehmenden eine gute

Adhärenz an.

Interessant sind die Ergebnisse der Studie von Chunta (2009), welche gezeigt haben, dass die präoperativen Ängste vor einer Herzoperation den physischen Gesundheitsstatus nach der Operation am besten erklären. Als eine Ursache für dieses Ergebnis vermutet die Autorin einen Zusammenhang zwischen den Ängsten und einer größeren Zurückhaltung beim Wiederaufbau der körperlichen Fitness (vgl. Chunta 2009). In Bezug auf eine chronische Erkrankung, wie die RA, ließe sich als Äquivalent für eine Zurückhaltung beim Wiederaufbau körperlicher Ressourcen eine Zurückhaltung bei der Teilnahme an physikalischen Therapien und ein geringeres Anwenden von Coping-Strategien anführen.

Bezieht man zudem die Ergebnisse der demographischen Beschreibung aus Tabelle 4 mit ein, ist auch ein Zusammenhang von Angst in der Erfahrung mit Medikamenten und einem späteren Therapiebeginn zu erkennen. In der Gruppe, die Angst in der Erfahrung mit Medikamenten angibt, hatten 14 Personen (50%) einen Therapiebeginn 6 Monate bis 2 Jahre nach Beginn der Beschwerden und 5 Personen (17,9%) einen Therapiebeginn mehr als 2 Jahre nach Symptombeginn. Entsprechend ist Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten als Ursache einer verzögerten Konsultation von Ärztinnen und Ärzten denkbar. Ein späterer Therapiebeginn wiederum zeigte sich in einer Studie mit einem erhöhten DAS28 assoziiert (vgl. Nell et al. 2004). Entsprechend könnte eine Ursache für das geringere Therapieansprechen in einem verzögerten Therapiebeginn durch Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten liegen.

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie von Kekow et al. (2011), welche einen Zusammenhang zwischen Ängsten und einem schlechteren Therapieansprechen bei Menschen mit RA zeigen konnten, gehen die vorliegenden Ergebnisse hiermit einher. Jedoch ist hier limitierend zu erwähnen, dass sich die Ergebnisse auf Ängste in Bezug auf die Erfahrung mit Medikamenten beschränken. Dies erlaubt jedoch auch ein genaueres Adressieren dieser Ängste im Gespräch mit Patientinnen und Patienten. Insgesamt scheint es Bedarf an weiterer Forschung zu geben, wie sich Ängste auf das Therapieergebnis auswirken. Weiterführend tut sich die Frage auf, inwiefern eine Thematisierung dieser Angstinhalte zu einer Optimierung des Therapieergebnisses beitragen können.

Der stärkste Effekt auf das Therapieansprechen in Analyse E.4 wurde durch die *Helfen-Variable* verzeichnet. Die Einordnung dieses Effektes in den aktuellen Stand der Forschung ist nur teilweise möglich. In der qualitativen Analyse von Erfahrungen von

Menschen mit RA und Spondyloarthritis bezüglich der Einnahme von DMARDs wurde unter anderem eine überraschende und freudige Erfahrung benannt, wenn die Therapie besser angeschlagen hatte als erwartet (vgl. Kelly et al. 2018). Diese Erkenntnis könnte mit dem deutlichen Ergebnis der *Helfen-Variable* in der vorliegenden Studie einhergehen, wobei sich die *Helfen-Variable* auf Erfahrungen des bisherigen Lebens bezieht und nicht direkt auf die Therapien der RA. Insgesamt scheint es auch hier Bedarf zu geben, die Auswirkungen einer helfenden Erfahrung auf das Therapieansprechen zu untersuchen, um diese Erkenntnisse im Verlauf zu nutzen. Die Hypothese E kann jedoch anhand der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie unterstützt werden.

F - Angst in der Erfahrung mit Medikamenten führt zu geringerer Adhärenz

In der vorliegenden Studie wurde ein schwacher Zusammenhang zwischen Angst in der Vorerfahrung mit Medikamenten und Adhärenz beobachtet.

In einem Review, welches sich mit der Auswirkung von Depression auf das Einnahmeverhalten von Medikamenten beschäftigt, wurden stark variierende Ergebnisse zum Zusammenhang von Ängsten und Adhärenz gefunden, ohne dass ein signifikanter Zusammenhang gesehen wurde (vgl. DiMatteo et al. 2000).

Entsprechend kann dieses Ergebnis weder als überraschend noch als erwartet eingeordnet werden. Die Hypothese F wird durch dieses Ergebnis nicht unterstützt. Es unterstützt jedoch hingegen Hypothese E insofern, als dass das schlechtere Therapieansprechen bei Menschen mit Angst bezüglich Medikamenten in der Vorerfahrung eher nicht durch eine Korrelation mit einer geringeren Adhärenz bedingt sein dürfte.

G - Eine höhere Adhärenz führt zu einem stärkeren Therapieansprechen

Unter den Teilnehmenden war ein moderater Effekt der Adhärenz auf das Therapieansprechen zu sehen, mit einem Konfidenzintervall mit einem deutlichen Schwerpunkt im positiven Bereich. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da es sinnvoll erscheint, dass Medikamente, die nicht, oder unregelmäßig eingenommen werden, auch weniger Wirkung zeigen. Ein Zusammenhang zwischen inadhärentem Verhalten und dem Vorkommen von Krankheitsschüben bei Menschen mit RA wurde

beispielsweise in einer Studie aus dem Jahr 2010 bereits gezeigt, sodass das vorliegende Ergebnis mit diesen Erkenntnissen einher geht (vgl. Contreras-Yáñez et al. 2010). Die Hypothese G wird demnach durch das Ergebnis unterstützt.

Schlussfolgerungen

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Erwartungen im klinischen Setting und zeigen auf, wie wichtig es ist, Ängste, sowohl bezogen auf das Auftreten von UAWs, als auch die Erfahrung von Ängsten in Bezug auf Medikamente in der Vergangenheit, zu thematisieren. Des Weiteren wird die Bedeutung einer APB mit hoher Qualität als Einflussfaktor von Erwartungen betont. Betrachtet man diese eindrücklichen Effekte, stellt sich die Frage, wie diese Erkenntnisse für das Wohl von Patientinnen und Patienten genutzt werden können. Eine Untersuchung des therapeutischen Potenzials einer gezielten Thematisierung von Angstgehalten, im Rahmen einer APB mit hoher Qualität, bei Menschen mit RA könnte hierzu weitere Erkenntnisse liefern.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einflussfaktoren auf Erwartungen Quelle Grafik: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380); Quellen inhaltliche Ergänzungen: (vgl. Rief und Petrie 2016, 4; Chunta 2009, 457; Woolley et al. 1978, 124; Towle et al. 2006, 321).....	7
Abb. 2: Graphische Darstellung der untersuchten Zusammenhänge dieser Studie anhand der Hypothesen A-G Quelle: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380) Blau umrandet sind die einzelnen Faktoren dargestellt, deren Beziehungen zueinander in dieser Studie untersucht werden. Die Pfeile repräsentieren die Zusammenhänge, die in den Hypothesen A-G untersucht werden. Die Graphik gibt keine hierarchische Ordnung wieder.	13
Abb. 3: Flussdiagramm mit den Zahlen der gescreenten und rekrutierten Teilnehmenden sowie die Anzahl der Menschen, die eine Teilnahme ablehnten, oder einer Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen	14
Abb. 4: Graphische Darstellung der Mediationsanalyse zur Hypothese D Unabhängige Variable: Arzt-Patienten-Beziehung, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable	30
Abb. 5: Graphische Darstellung der Mediationsanalyse zur Hypothese E Unabhängige Variable: Angst-Erf-Variable, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable	33
Abb. 6: Graphische Darstellung der untersuchten der Hypothesen A-G mit Markierung der unterstützten Hypothesen anhand der Ergebnisse Quelle: In Anlehnung an Rief et al. (2015, 379–380) Blau umrandet sind die einzelnen Faktoren dargestellt, deren Beziehungen zueinander in dieser Studie untersucht wurden. Die Pfeile repräsentieren die Zusammenhänge, die in den Hypothesen A-G untersucht werden. Blaue Pfeile bedeuten, dass diese Hypothese anhand der Ergebnisse der Studie unterstützt werden können. Die Graphik gibt keine hierarchische Ordnung wieder.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR/ EULAR Klassifikationskriterien RA 2010 Quelle: In Anlehnung an Aletaha et al. (2010).....	3
Tabelle 2: Aufführung der Fragen zur Therapieerwartung – in der Spalte „Variablenname“ findet sich die Bezeichnung, mit der im Text auf die jeweilige Variable Bezug genommen wird	20
Tabelle 3: Aufführung der Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten – in der Spalte „Variablenname“ findet sich die Bezeichnung, mit der im Text auf die jeweilige Variable Bezug genommen wird	21
Tabelle 4: Demographische Beschreibung der Studienpopulation n = Größe der Stichprobe, SD = Standardabweichung, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP.....	25
Tabelle 5: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie und dem Therapieansprechen -Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP, die unabhängigen Variablen sind die Fragen zur Therapieerwartung.....	25

Tabelle 6: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Angst-UAW-Variable und der Adhärenz - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet.....	26
Tabelle 7: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Arzt-Patienten-Beziehung und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie -Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, die abhängigen Variablen gehören zu den Fragen zur Therapieerwartung, FAPI = Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion	27
Tabelle 8: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den Erfahrungen mit Medikamenten und Erwartungen an eine neue medikamentöse Therapie - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, die abhängigen Variablen gehören zu den Fragen zur Therapieerwartung, die unabhängigen Variablen entstammen dem Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten.....	28
Tabelle 9: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Arzt-Patienten-Beziehung und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1 - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, FAPI = Fragebogen zur Arzt-Patienten-Interaktion, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP	29
Tabelle 10: Ergebnis der Mediationsanalyse zur Hypothese D - Unabhängige Variable: Arzt-Patienten-Beziehung, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable; ACME = average causal mediation effect; ADE = average direct effect; Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet.....	30
Tabelle 11: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Erfahrung mit Medikamenten und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1 - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, , DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP, die unabhängigen Variablen entstammen den Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten.....	31
Tabelle 12: Ergebnisse Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Erfahrung mit Medikamenten und dem Therapieansprechen zum Zeitpunkt T1 – Untersuchung der Antwortmöglichkeiten der Frage zur bisherigen Erfahrung mit Medikamenten aus den FEM - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, , DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP.....	32
Tabelle 13: Ergebnis der Mediationsanalyse zur Hypothese E - Unabhängige Variable: Angst-Erf-Variable, Abhängige Variable: DAS28-CRP zu T1, Mediator: Linderungs-Variable; ACME = average causal mediation effect; ADE = average direct effect; Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet	33
Tabelle 14: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Angst in der Erfahrung mit Medikamenten und der Adhärenz - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet	34
Tabelle 15: Ergebnis Lineare Regression zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Morisky-Score und dem DAS28-CRP zu T1 - Werte auf die zweite Nachkommastelle gerundet, DAS28-CRP = Disease activity score 28 mit CRP.....	34
Tabelle 16: Phi-Koeffizienten der Antwortmöglichkeiten der Frage 11 aus dem Fragebogen zur Erfahrung mit Medikamenten	35

5 Literaturverzeichnis

- Aletaha, Daniel/Nell, Valerie P. K./Stamm, Tanja/Uffmann, Martin/Pflugbeil, Stephan/Machold, Klaus/Smolen, Josef S. (2005). Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy* 7 (4), R796-806. <https://doi.org/10.1186/ar1740>.
- Aletaha, Daniel/Neogi, Tuhina/Silman, Alan J./Funovits, Julia/Felson, David T./Bingham, Clifton O./Birnbaum, Neal S./Burmester, Gerd R./Bykerk, Vivian P./Cohen, Marc D./Combe, Bernard/Costenbader, Karen H./Dougados, Maxime/Emery, Paul/Ferraccioli, Gianfranco/Hazes, Johanna M. W./Hobbs, Kathryn/Huizinga, Tom W. J./Kavanaugh, Arthur/Kay, Jonathan/Kvien, Tore K./Laing, Timothy/Mease, Philip/Ménard, Henri A./Moreland, Larry W./Naden, Raymond L./Pincus, Theodore/Smolen, Josef S./Stanislawska-Biernat, Ewa/Symmons, Deborah/Tak, Paul P./Upchurch, Katherine S./Vencovský, Jiri/Wolfe, Frederick/Hawker, Gillian (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 62 (9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>.
- American College of Rheumatology (2024). Rheumatoid Arthritis. Online verfügbar unter <https://rheumatology.org/patients/rheumatoid-arthritis> (abgerufen am 19.01.2024).
- Anderson, Jaelyn/Caplan, Liron/Yazdany, Jinoos/Robbins, Mark L./Neogi, Tuhina/Michaud, Kaleb/Saag, Kenneth G./O'Dell, James R./Kazi, Salahuddin (2012). Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research* 64 (5), 640–647. <https://doi.org/10.1002/acr.21649>.
- Baron, Reuben M./Kenny, David A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology* 51 (6), 1173–1182. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.6.1173>.
- Benedetti, Fabrizio (2012). Placebo-induced improvements. How therapeutic rituals affect the patient's brain. *Journal of acupuncture and meridian studies* 5 (3), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2012.03.001>.
- Bieber, C./Nicolai, J./Müller, K. G./& Eich, W. (2011). Der Fragebogen zur Arzt-Patient-Interaktion (FAPI)–Validierung und psychometrische Optimierung anhand einer Stichprobe chronischer Schmerzpatienten. *Klin Diagnostik Evaluation* 4, 78–93.
- Bieber, Christiane/Müller, Knut G./Nicolai, Jennifer/Hartmann, Mechthild/Eich, Wolfgang (2010). How does your doctor talk with you? Preliminary validation of a brief patient self-report questionnaire on the quality of physician-patient interaction. *Journal of clinical psychology in medical settings* 17 (2), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s10880-010-9189-0>.
- Bieber, Christiane/Müller, Knut Georg/Blumenstiel, Klaus/Hochlehnert, Achim/Wilke, Stefanie/Hartmann, Mechthild/Eich, Wolfgang (2008). A shared decision-making communication training program for physicians treating fibromyalgia patients:

- effects of a randomized controlled trial. *Journal of psychosomatic research* 64 (1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.009>.
- Bieber, Christiane/Müller, Knut Georg/Blumenstiel, Klaus/Schneider, Antonius/Richter, Angelika/Wilke, Stefanie/Hartmann, Mechthild/Eich, Wolfgang (2006). Long-term effects of a shared decision-making intervention on physician-patient interaction and outcome in fibromyalgia. A qualitative and quantitative 1 year follow-up of a randomized controlled trial. *Patient education and counseling* 63 (3), 357–366. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.05.003>.
- Bukhari, M. A. S./Wiles, N. J./Lunt, M./Harrison, B. J./Scott, D. G. I./Symmons, D. P. M./Silman, A. J. (2003). Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis and rheumatism* 48 (1), 46–53. <https://doi.org/10.1002/art.10727>.
- Bukhari, M./Lunt, M./Harrison, B. J./Scott, D. G. I./Symmons, D. P. M./Silman, A. J. (2002). Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis and rheumatism* 46 (4), 906–912. <https://doi.org/10.1002/art.10167>.
- Burmester, Gerd R./Pope, Janet E. (2017). Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 389 (10086), 2338–2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31491-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5).
- Chunta, Kristy S. (2009). Expectations, anxiety, depression, and physical health status as predictors of recovery in open-heart surgery patients. *The Journal of cardiovascular nursing* 24 (6), 454–464. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e3181ac8a3c>.
- Combe, Bernard/Landewe, Robert/Daien, Claire I./Hua, Charlotte/Aletaha, Daniel/Álvaro-Gracia, Jose María/Bakkers, Margôt/Brodin, Nina/Burmester, Gerd R./Codreanu, Catalin/Conway, Richard/Dougados, Maxime/Emery, Paul/Ferraccioli, Gianfranco/Fonseca, Joao/Raza, Karim/Silva-Fernández, Lucía/Smolen, Josef S./Skingle, Diana/Szekanecz, Zoltan/Kvien, Tore K./van der Helm-van Mil, Annette/van Vollenhoven, Ronald (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 76 (6), 948–959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>.
- Constantino, Michael J./Arnkoff, Diane B./Glass, Carol R./Ametrano, Rebecca M./Smith, JuliAnna Z. (2011). Expectations. *Journal of clinical psychology* 67 (2), 184–192. <https://doi.org/10.1002/jclp.20754>.
- Contreras-Yáñez, Irazú/Ponce De León, Sergio/Cabiedes, Javier/Rull-Gabayet, Marina/Pascual-Ramos, Virginia (2010). Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *The American journal of the medical sciences* 340 (4), 282–290. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0B013E3181E8BCB0>.
- Cooper, N. J. (2000). Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 39 (1), 28–33.

- Cross, Marita/Smith, Emma/Hoy, Damian/Carmona, Loreto/Wolfe, Frederick/Vos, Theo/Williams, Benjamin/Gabriel, Sherine/Lassere, Marissa/Johns, Nicole/Buchbinder, Rachelle/Woolf, Anthony/March, Lyn (2014). The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases* 73 (7), S. 1316-1322.
- DiMatteo, M. R./Lepper, H. S./Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine* 160 (14), 2101–2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>.
- Dimitriou, Argyri (2017). Evaluation eines Zusammenhangs von Erwartungshaltung und Therapieergebnis bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Doran, Michele F./Pond, Gregory R./Crowson, Cynthia S./O'Fallon, W. Michael/Gabriel, Sherine E. (2002). Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and rheumatism* 46 (3), 625–631. <https://doi.org/10.1002/art.509>.
- Duden online (Hrsg.) (2022). Er-war-tung, die. Bedeutungen. Bibliographisches Institut GmbH, 2020. Online verfügbar unter <https://www.duden.de/node/42465/revision/693166> (abgerufen am 31.01.2022).
- Fiehn, C./Holle, J./Iking-Konert, C./Leipe, J./Weseloh, C./Frerix, M./Alten, R./Behrens, F./Baerwald, C./Braun, J./Burkhardt, H./Burmester, G./Detert, J./Gaubitz, M./Gause, A./Gromnica-Ihle, E./Kellner, H./Krause, A./Kuipers, J./Lorenz, H-M/Müller-Ladner, U./Nothacker, M./Nüsslein, H./Rubbert-Roth, A./Schneider, M./Schulze-Koops, H./Seitz, S./Sitter, H./Specker, C./Tony, H-P/Wassenberg, S./Wollenhaupt, J./Krüger, K. (2018). S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Zeitschrift für Rheumatologie* 77 (Suppl 2), 35–53. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>.
- Firestein, Gary S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423 (6937), 356–361. <https://doi.org/10.1038/nature01661>.
- Fransen, J./Welsing, P. M.J./Keijzer, R. M.H. de/van Riel, PLCM (2004). Disease Activity Scores using C-reactive protein 2004;62:151. CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis* 62, 151.
- Funahashi, Keiko/Matsubara, Tsukasa (2012). What RA patients expect of their treatment--discussion over the result of our survey. *Clinical rheumatology* 31 (11), 1559–1566. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2048-7>.
- Gerlitz, J. Y., & Schupp, J. (2005). Zur Erhebung der Big-Five-basierten Persönlichkeitsmerkmale im SOEP. *DIW Research Notes* 4.
- Goekoop-Ruiterman, Y. P. M./Vries-Bouwstra, J. K. de/Allaart, C. F./van Zeben, D./Kerstens, P. J. S. M./Hazes, J. M. W./Zwinderman, A. H./Ronday, H. K./Han, K. H./Westedt, M. L./Gerards, A. H./van Groenendael, J. H. L. M./Lems, W. F./van Krugten, M. V./Breedveld, F. C./Dijkmans, B. A. C. (2005). Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). A randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 52 (11), 3381–3390. <https://doi.org/10.1002/art.21405>.

- Goekoop-Ruiterman, Yvonne P. M./Vries-Bouwstra, Jeska K. de/Allaart, Cornelia F./Kerstens, Pit J. S. M./Grillet, Bernard A. M./Jager, Mike H. de/Han, K. Huub/Speyer, Irene/van der Lubbe, Peter A. H. M./Seys, Patrick E. H./Breedveld, Ferdinand C./Dijkmans, Ben A. C. (2007). Patient preferences for treatment. Report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Annals of the rheumatic diseases* 66 (9), 1227–1232. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068296>.
- Hayden, Jill A./Wilson, Maria N./Riley, Richard D./Iles, Ross/Pincus, Tamar/Ogilvie, Rachel (2019). Individual recovery expectations and prognosis of outcomes in non-specific low back pain. Prognostic factor review. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011284.pub2>.
- Imanaka, T./Shichikawa, K./Inoue, K./Shimaoka, Y./Takenaka, Y./Wakitani, S. (1997). Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Annals of the Rheumatic Diseases* 56 (5), 313–316. <https://doi.org/10.1136/ard.56.5.313>.
- Isik, Ahmet/Koca, Suleyman Serdar/Ozturk, Abdullah/Mermi, Osman (2007). Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 26 (6), 872–878. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0407-y>.
- Jansen, L. M./van der Horst-Bruinsma, I. E./van Schaardenburg, D./Bezemer, P. D./Dijkmans, B. A. (2001). Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 60 (10), 924–927. <https://doi.org/10.1136/ard.60.10.924>.
- Kekow, Joern/Moots, Robert/Khandker, Rezaul/Melin, Jeffrey/Freundlich, Bruce/Singh, Amitabh (2011). Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 50 (2), 401–409. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq327>.
- Kelly, Ayano/Tymms, Kathleen/Tunncliffe, David J./Sumpton, Daniel/Perera, Chandima/Fallon, Kieran/Craig, Jonathan C./Abhayaratna, Walter/Tong, Allison (2018). Patients' Attitudes and Experiences of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Qualitative Synthesis. *Arthritis care & research* 70 (4), 525–532. <https://doi.org/10.1002/acr.23329>.
- Luhmann, Maike (2015). *R für Einsteiger. Einführung in die Statistiksoftware für die Sozialwissenschaften; mit Online-Material*. 4. Aufl. Weinheim/Basel, Beltz.
- MacGregor, A. J./Snieder, H./Rigby, A. S./Koskenvuo, M./Kaprio, J./Aho, K./& Silman, A. J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 43 (1), 30–37.
- Morisky, D. E./Malotte, C. K./Choi, P./Davidson, P./Rigler, S./Sugland, B./Langer, M. (1990). A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health education quarterly* 17 (3), 253–267. <https://doi.org/10.1177/109019819001700303>.
- Morisky, Donald E./DiMatteo, M. Robin (2011). Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (3), 262–263. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.010>.

- Morisky, Donald E./Green, Lawrence W./Levine, David M. (1986). Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical care* 24 (1), 67–74.
- Mucke, J./Brinks, R./Dimitriou, A./Richter, J./Schneider, M. (2018). SAT0079 Treatment expectations influence both subjective and objective outcome parameters in patients with rheumatoid arthritis- a prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 16.06.2018, 902. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.4847>.
- Mucke, J./Reuter, C./Slusznjak, M./Schipper, K./Vossen, D./Filla, T./Schneider, M. (2021a). Einfluss von Angst vor unerwünschten Wirkungen auf das Therapieansprechen von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie. *Deutscher Rheumatologiekongress 2021*. <https://doi.org/10.3205/21dgrh124>.
- Mucke, Johanna/Brinks, Ralph/Dimitriou, Argyri/Richter, Jutta G./Schneider, Matthias (2021b). Treatment expectations as a possible prognostic factor for DMARD response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 13, 1759720X211015829. <https://doi.org/10.1177/1759720X211015829>.
- Nell, V. P. K./Machold, K. P./Eberl, G./Stamm, T. A./Uffmann, M./Smolen, J. S. (2004). Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 43 (7), 906–914. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh199>.
- Nell, V. P. K./Machold, K. P./Stamm, T. A./Eberl, G./Heinzl, H./Uffmann, M./Smolen, J. S./Steiner, G. (2005). Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64 (12), 1731–1736. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.035691>.
- Okada, Yukinori/Di Wu/Trynka, Gosia/Raj, Towfique/Terao, Chikashi/Ikari, Katsunori/Kochi, Yuta/Ohmura, Koichiro/Suzuki, Akari/Yoshida, Shinji/Graham, Robert R./Manoharan, Arun/Ortmann, Ward/Bhangale, Tushar/Denny, Joshua C./Carroll, Robert J./Eyler, Anne E./Greenberg, Jeffrey D./Kremer, Joel M./Pappas, Dimitrios A./Jiang, Lei/Yin, Jian/Ye, Lingying/Su, Ding-Feng/Yang, Jian/Xie, Gang/Keystone, Ed/Westra, Harm-Jan/Esko, Tõnu/Metspalu, Andres/Zhou, Xuezhong/Gupta, Namrata/Mirel, Daniel/Stahl, Eli A./Diogo, Dorothée/Cui, Jing/Liao, Katherine/Guo, Michael H./Myouzen, Keiko/Kawaguchi, Takahisa/Coenen, Marieke J. H./van Riel, Piet L. C. M./van de Laar, Mart A. F. J./Guchelaar, Henk-Jan/Huizinga, Tom W. J./Dieudé, Philippe/Mariette, Xavier/Bridges, S. Louis/Zhernakova, Alexandra/Toes, Rene E. M./Tak, Paul P./Miceli-Richard, Corinne/Bang, So-Young/Lee, Hye-Soon/Martin, Javier/Gonzalez-Gay, Miguel A./Rodriguez-Rodriguez, Luis/Rantapää-Dahlqvist, Solbritt/Arlestig, Lisbeth/Choi, Hyon K./Kamatani, Yoichiro/Galan, Pilar/Lathrop, Mark/Eyre, Steve/Bowes, John/Barton, Anne/Vries, Niek de/Moreland, Larry W./Criswell, Lindsey A./Karlson, Elizabeth W./Taniguchi, Atsuo/Yamada, Ryo/Kubo, Michiaki/Liu, Jun S./Bae, Sang-Cheol/Worthington, Jane/Padyukov, Leonid/Klareskog, Lars/Gregersen, Peter K./Raychaudhuri,

- Soumya/Stranger, Barbara E./Jager, Philip L. de/Franke, Lude/Visscher, Peter M./Brown, Matthew A./Yamanaka, Hisashi/Mimori, Tsuneyo/Takahashi, Atsushi/Xu, Huji/Behrens, Timothy W./Siminovitch, Katherine A./Momohara, Shigeki/Matsuda, Fumihiko/Yamamoto, Kazuhiko/Plenge, Robert M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506 (7488), 376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12873>.
- Owens, D. M./Nelson, D. K./Talley, N. J. (1995). The irritable bowel syndrome. Long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Annals of internal medicine* 122 (2), 107–112. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00005>.
- Prevoo, M. L. L./Van'T Hof, M./Kuper, H. H./van Leeuwen, M. A./van de Putte, L. B. A./van Riel, P. L. C. M. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Development and Validation in a Prospective Longitudinal Study of Patients with Rheumatoid Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM* 38 (1), 44–48.
- Raspe, H. H./Hagedorn, U./Kohlmann, T. H./Mattussek, S. (1990). *Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. Wohnortnahe betreuung rheumakrankter. Ergebnisse sozialwissenschaftlicher evaluation eines modellversuchs.* Stuttgart, Schattauer.
- Rein, Philipp/Mueller, Ruediger B. (2017). Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatology and therapy* 4 (2), 247–261. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0073-3>.
- Resnik, David B. (2005). The patient's duty to adhere to prescribed treatment: an ethical analysis. *The Journal of medicine and philosophy* 30 (2), 167–188. <https://doi.org/10.1080/03605310590926849>.
- Rief, Winfried/Glombiewski, Julia A./Gollwitzer, Mario/Schubö, Anna/Schwarting, Rainer/Thorwart, Anna (2015). Expectancies as core features of mental disorders. *Current opinion in psychiatry* 28 (5), 378–385. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000184>.
- Rief, Winfried/Petrie, Keith J. (2016). Can Psychological Expectation Models Be Adapted for Placebo Research? *Frontiers in psychology* 7, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01876>.
- Robinson, Janice H./Callister, Lynn C./Berry, Judith A./Dearing, Karen A. (2008). Patient-centered care and adherence: definitions and applications to improve outcomes. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 20 (12), 600–607. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00360.x>.
- Rubin, D. B. (1987). *Multiple imputation for nonresponse in surveys.* John Wiley & Sons.
- Rubin, D. B. (1996). Multiple Imputation After 18+ Years. *Journal of the American statistical Association* 91 (434), 473–489.
- Schneider, Matthias/Krüger, Klaus (2013). Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management. *Deutsches Arzteblatt international* 110 (27-28), 477–484. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0477>.

- Schwarz, Katharina A./Pfister, Roland/Büchel, Christian (2016). Rethinking Explicit Expectations. Connecting Placebos, Social Cognition, and Contextual Perception. *Trends in cognitive sciences* 20 (6), 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.04.001>.
- Sijtsma, Klaas/van der Ark, L. Andries (2003). Investigation and Treatment of Missing Item Scores in Test and Questionnaire Data. *Multivariate behavioral research* 38 (4), 505–528. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr3804_4.
- Silman, A. J./Newman, J./& Macgregor, A. J. (1996). Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 39 (5), 732–735.
- Smolen, J. S./Breedveld, F. C./Schiff, M. H./Kalden, J. R./Emery, P./Eberl, G./van Riel, P. L./Tugwell, P. (2003). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)* 42 (2), 244–257. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
- Smolen, Josef S./Aletaha, Daniel/Bijlsma, Johannes W. J./Breedveld, Ferdinand C./Boumpas, Dimitrios/Burmester, Gerd/Combe, Bernard/Cutolo, Maurizio/Wit, Maarten de/Dougados, Maxime/Emery, Paul/Gibofsky, Alan/Gomez-Reino, Juan Jesus/Haraoui, Boulos/Kalden, Joachim/Keystone, Edward C./Kvien, Tore K./McInnes, Iain/Martin-Mola, Emilio/Montecucco, Carlomaurizio/Schoels, Monika/van der Heijde, Désirée/van der Heijde, Desirée (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases* 69 (4), 631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- Smolen, Josef S./Aletaha, Daniel/Grisar, Johannes/Redlich, Kurt/Steiner, Günter/Wagner, Oswald (2008). The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis research & therapy* 10 (3), 208. <https://doi.org/10.1186/ar2418>.
- Smolen, Josef S./Aletaha, Daniel/Koeller, Marcus/Weisman, Michael H./Emery, Paul (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 370 (9602), 1861–1874. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).
- Smolen, Josef S./Landewé, Robert B. M./Bijlsma, Johannes W. J./Burmester, Gerd R./Dougados, Maxime/Kerschbaumer, Andreas/McInnes, Iain B./Sepriano, Alexandre/van Vollenhoven, Ronald F./Wit, Maarten de/Aletaha, Daniel/Aringer, Martin/Askling, John/Balsa, Alejandro/Boers, Maarten/Broeder, Alfons A. den/Buch, Maya H./Buttgereit, Frank/Caporali, Roberto/Cardiel, Mario Humberto/Cock, Diederik de/Codreanu, Catalin/Cutolo, Maurizio/Edwards, Christopher John/van Eijk-Hustings, Yvonne/Emery, Paul/Finckh, Axel/Gossec, Laure/Gottenberg, Jacques-Eric/Hetland, Merete Lund/Huizinga, Tom W. J./Koloumas, Marios/Li, Zhanguo/Mariette, Xavier/Müller-Ladner, Ulf/Mysler, Eduardo F./Da Silva, Jose A. P./Poór, Gyula/Pope, Janet E./Rubbert-Roth, Andrea/Ruyssen-Witrand, Adeline/Saag, Kenneth G./Strangfeld, Anja/Takeuchi, Tsutomu/Voshaar, Marieke/Westhovens, René/van der Heijde, Désirée (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update.

- Annals of the Rheumatic Diseases 79 (6), 685–699.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Smolen, Josef S./Landewé, Robert/Bijlsma, Johannes/Burmester, Gerd/Chatzidionysiou, Katerina/Dougados, Maxime/Nam, Jackie/Ramiro, Sofia/Voshaar, Marieke/van Vollenhoven, Ronald/Aletaha, Daniel/Aringer, Martin/Boers, Maarten/Buckley, Chris D./Buttgereit, Frank/Bykerk, Vivian/Cardiel, Mario/Combe, Bernard/Cutolo, Maurizio/van Eijk-Hustings, Yvonne/Emery, Paul/Finckh, Axel/Gabay, Cem/Gomez-Reino, Juan/Gossec, Laure/Gottenberg, Jacques-Eric/Hazes, Johanna M. W./Huizinga, Tom/Jani, Meghna/Karateev, Dmitry/Kouloumas, Marios/Kvien, Tore/Li, Zhanguo/Mariette, Xavier/McInnes, Iain/Mysler, Eduardo/Nash, Peter/Pavelka, Karel/Poór, Gyula/Richez, Christophe/van Riel, Piet/Rubbert-Roth, Andrea/Saag, Kenneth/da Silva, Jose/Stamm, Tanja/Takeuchi, Tsutomu/Westhovens, René/Wit, Maarten de/van der Heijde, Désirée (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 76, 960–977.
- Smolen, Josef S./van der Heijde, Désirée M. F. M./St Clair, E. William/Emery, Paul/Bathon, Joan M./Keystone, Edward/Maini, Ravinder N./Kalden, Joachim R./Schiff, Michael/Baker, Daniel/Han, Chenglong/Han, John/Bala, Mohan (2006). Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis and rheumatism* 54 (3), 702–710.
<https://doi.org/10.1002/art.21678>.
- Smolen, Josef S./van der Heijde, Désirée/Machold, Klaus P./Aletaha, Daniel/Landewé, Robert (2013). Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases* (1), 1–3.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
- Sokka, Tuulikki/Hetland, Merete Lund/Mäkinen, Heidi/Kautiainen, Hannu/Hørslev-Petersen, Kim/Luukkainen, Reijo K./Combe, Bernard/Badsha, Humeira/Drosos, Alexandros A./Devlin, Joe/Ferraccioli, Gianfranco/Morelli, Alessia/Hoekstra, Monique/Majdan, Maria/Sadkiewicz, Stefan/Belmonte, Miguel/Holmqvist, Ann-Carin/Choy, Ernest/Burmester, Gerd R./Tunc, Recep/Dimić, Aleksander/Nedović, Jovan/Stanković, Aleksandra/Bergman, Martin/Toloza, Sergio/Pincus, Theodore (2008). Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis and rheumatism* 58 (9), 2642–2651.
<https://doi.org/10.1002/art.23794>.
- Steffen, A./Holstiege, J./Goffrier, B./Bätzing, J. (2017). Versorgungsatlas: Die Bedeutung der rheumatoiden Arthritis in der ambulanten Versorgung nimmt zu. Neue Studie: Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08.), 1–3. <https://doi.org/10.20364/VA-17.08>.
- Taylor, Peter C./Moore, Adam/Vasilescu, Radu/Alvir, Jose/Tarallo, Miriam (2016). A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis. A current perspective. *Rheumatology international* 36 (5), 685–695. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3415-x>.

- Uhlig, Till/Moe, Rikke H./Kvien, Tore K. (2014). The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics* 32 (9), 841–851. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6>.
- van Buuren, Stef/Groothuis-Oudshoorn, Karin (2011). mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software* 45 (3). <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
- van der Heide, A./Jacobs, J. W./Bijlsma, J. W./Heurkens, A. H./van Booma-Frankfort, C./van der Veen, M. J./Haanen, H. C./Hofman, D. M./van Albada-Kuipers, G. A./Borg, E. J. ter/Brus, H. L./Dinant, H. J./Kruize, A. A./Schenk, Y. (1996). The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 124 (8), 699–707. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-8-199604150-00001>.
- van Dulmen, A. M./Fennis, J. F./Mokkink, H. G./van der Velden, H. G./Bleijenberg, G. (1995). Doctor-dependent changes in complaint-related cognitions and anxiety during medical consultations in functional abdominal complaints. *Psychological medicine* 25 (5), 1011–1018. <https://doi.org/10.1017/S0033291700037508>.
- van Gestel, A. M./Haagsma, C. J./& Van Riel, P. L. C. M. (1998). Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Official Journal of the American College of Rheumatology* 41 (10), 1845–1850.
- van Leeuwen, M. A./van der Heijde, D. M./van Rijswijk, M. H./Houtman, P. M./van Riel, P. L./van de Putte, L. B./Limburg, P. C. (1994). Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of rheumatology* 21 (3), 425–429.
- Vlasnik, Jon J./Aliotta, Sherry L./DeLor, Bonnie (2005). Medication adherence: factors influencing compliance with prescribed medication plans. *The Case manager* 16 (2), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.casemgr.2005.01.009>.
- Ware Jr, John E./Kosinski, Mark/Keller, Susan D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical care* 34 (3), 220–233.
- Weiland, Anne/van de Kraats, Rianne E./Blankenstein, Annette H./van Saase, Jan L. C. M./van der Molen, Henk T./Bramer, Wichor M./van Dulmen, Alexandra M./Arends, Lidia R. (2012). Encounters between medical specialists and patients with medically unexplained physical symptoms; influences of communication on patient outcomes and use of health care. A literature overview. *Perspectives on medical education* 1 (4), 192–206. <https://doi.org/10.1007/s40037-012-0025-0>.
- Weiß, Christel (2019). *Basiswissen medizinische Statistik*. 7. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer.
- Wells, G./Becker, J-C/Teng, J./Dougados, M./Schiff, M./Smolen, J./Aletaha, D./van Riel, P. L. C. M. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (6), 954–960. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084459>.

- Woolley, F.Ross/Kane, Robert L./Hughes, Charles C./Wright, Diana D. (1978). The effects of doctor-patient communication on satisfaction and outcome of care. *Social Science & Medicine. Part A: Medical Psychology & Medical Sociology* 12, 123–128. [https://doi.org/10.1016/0271-7123\(78\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0271-7123(78)90039-1).
- Yu, Chen/Jin, Shangyi/Wang, Yanhong/Jiang, Nan/Wu, Chanyuan/Wang, Qian/Tian, Xinping/Li, Mengtao/Zeng, Xiaofeng (2019). Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology* 38 (3), 727–738. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>.

6 Anhang

Fragen zur Therapieerwartung

	Davon bin ich voll und ganz überzeugt	Davon bin ich eher überzeugt	Unentschieden	Davon bin ich eher nicht überzeugt	Davon bin ich überhaupt nicht überzeugt
1. Das neue Medikament wird zu einer schnellen Linderung der Beschwerden führen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich habe Angst vor unerwünschten Wirkungen des neuen Medikaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Egal, was ich tue, ich kann doch nichts ändern an meiner rheumatoiden Arthritis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wenn Ärzte mehr Zeit für Ihre Patienten hätten, würden sie weniger Medikamente verschreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Medikamente helfen vielen Menschen, länger zu leben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mein Körper reagiert auf Medikamente zu stark.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Selbst eine sehr kleine Dosis eines Medikaments kann meinen Körper durcheinander bringen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Es beunruhigt mich, wenn ich meine Medikamente einnehmen muss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Manchmal mache ich mir Sorgen, zu abhängig von meinen Medikamenten zu werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Meine Medikamente machen mir unangenehme Nebenwirkungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragen zur Erfahrung mit Medikamenten

Wenn Sie bisher **keine Therapie für Ihr Rheuma** erhalten haben, überspringen Sie bitte Fragen 1-8 und **starten mit Frage 9.**

1.) Meine **letzte** Rheumatherapie war:

- Methotrexat (z.B. Lantarel, Metex, Lederle, MTX)
- Sulfasalazin (z.B. Azulfidine)
- Leflunomid (z.B. Arava)
- Hydroxychloroquin (z.B. Quensyl)
- Chloroquin (Resorchin)
- TNF Blocker (z.B. Etanercept (Enbrel, Benpali), Adalimumab (Humira), Golimumab, Certolizumab (Cimzia), Infliximab (Remicade))
- Tocilizumab
- Abatacept (z.B. Orencia)
- Rituximab (MabThera, Truxima)
- Gold
- Anderes Medikament: _____

2.) Meine **letzte** Therapie hat mir geholfen

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| gar nicht | weniger | mittelmäßig | ziemlich | sehr |
| <input type="checkbox"/> |

3.) Mit meiner **letzten** Therapie war ich zufrieden:

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| gar nicht | weniger | mittelmäßig | ziemlich | sehr |
| <input type="checkbox"/> |

4.) Meine bisherige Therapie wird jetzt geändert:

- wegen unzureichender Wirksamkeit
- wegen Nebenwirkungen
- aus anderem Grund: _____

Wenn Sie bisher **erst eine Rheumatherapie** erhalten haben, überspringen Sie bitte Fragen 5-8 und **fahren Sie fort mit Frage 9.**

5.) Meine **erste** Rheumatherapie war:

- Methotrexat (z.B. Lantarel, Metex, Lederle, MTX)
- Sulfasalazin (z.B. Azulfidine)
- Leflunomid (z.B. Arava)
- Hydroxychloroquin (z.B. Quensyl)
- Chloroquin (Resorchin)
- TNF Blocker (z.B. Etanercept (Enbrel, Benpali), Adalimumab (Humira), Golimumab, Certolizumab (Cimzia), Infliximab (Remicade))
- Tocilizumab
- Abatacept (z.B. Orencia)
- Rituximab (MabThera, Truxima)
- Gold
- Anderes Medikament: _____

6.) Meine **erste** Therapie hat mir geholfen:

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| gar nicht | weniger | mittelmäßig | ziemlich | sehr |
| <input type="checkbox"/> |

7.) Mit meiner **ersten** Therapie war ich zufrieden:

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| gar nicht | weniger | mittelmäßig | ziemlich | sehr |
| <input type="checkbox"/> |

8.) Meine **erste** Therapie wurde verändert:

- wegen unzureichender Wirksamkeit
- wegen Nebenwirkungen
- aus anderem Grund

9.) Vom Beginn meiner Rheumabeschwerden bis zu meiner **ersten** Rheumatherapie vergingen:

weniger als 6 Monate

6 Monate bis 2
Jahre

mehr als 2 Jahre

10.) Die Aufklärung über den bevorstehenden Therapiewechsel bzw. Therapieeinleitung und das neue Medikament durch meinen Arzt dauerte

ungefähr ____ Minuten.

11.) Grundsätzlich haben Sie in ihrem bisherigen Leben welche überwiegende Erfahrung mit Medikamenten gemacht (Mehrfachantworten möglich):

- Sie helfen mir
- Ich brauche sie
- Ich habe Angst davor
- Sie schaden mir

12.) Wenn Sie die Erfahrungen in Ihrer Familie zu Medikamenten ansehen, welche Aussage trifft dann am ehesten zu Medikamenten zu:

- Sie helfen
- Sie werden gebraucht
- Meine Familienangehörigen haben Angst davor
- Sie schaden

7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Schneider für die Betrauung mit diesem spannenden Thema und für die kompetente und geduldige Unterstützung bei meiner Promotion. Ebenso möchte ich mich bei Dr. Johanna Mucke für die unterstützende Betreuung bedanken.

Vielen Dank an Dr. Ralph Brinks und Tim Filla für die Unterstützung bei der Anfertigung der statistischen Auswertung und für die stets zuversichtlichen Worte sowie an Dipl. Dok. Hasan Acar für die Unterstützung bei der Dokumentation. Danke auch an meinen Co-Betreuer Herrn Prof. Dr. Matthias Franz für den inspirierenden Austausch.

Ein großes Dankeschön gilt Dr. Johanna Mucke, Dr. Konstantin Schippert, Dr. Christina Düsing und Marta Sluszniaik für die Unterstützung bei der Datenerhebung. Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Melanie für die vielen wohlthuenden Telefonate, den Blick fürs Wesentliche und den kompetenten Support. Ebenso möchte ich meiner Freundin Lilo danken für geduldiges Korrekturlesen und den mentalen Support. Von Herzen danke ich meinen Freund:Innen Linda, Marie, Sonja, Subanki, Otto, Julia, Hannah und Bernhard für eure aufbauenden Worte und Umarmungen. Ein herzliches Dankeschön an meine Eltern und meinen Bruder, Christoph, für eure liebevolle Unterstützung. Danke, dass ihr stets an mich geglaubt habt.