

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)

Arbeitsbereich Rheumatologie

(Leiter: Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer)

**Vergleichende Untersuchung von Modifikationen der medikamentösen Therapie bei
Rheumatoider Arthritis und ihre Auswirkungen auf Parameter der Krankheitsaktivität**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christine Agnes Dorn

geboren am 03.04.1987 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer

2. Prof. Dr. med. habil. Jörn Kekow (Gommern)

3. Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz (Heidelberg)

07.07.2015

27.10.2015

Referat

Ziel der Dissertation ist die Untersuchung von in der Praxis üblichen Umstellungen der medikamentösen Therapie auf die im Disease Activity Score 28 (DAS28) erfasste Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis (RA).

Dafür wurden von 146 Patienten der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) retrospektiv Daten über 318 Therapieänderungen erhoben, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 erfolgten. Dabei wurden unter anderem die Art der Therapieumstellung, der DAS28 zum Umstellungszeitpunkt, sowie der DAS28 3, 6, 9, 12 und 24 Monate nach Therapieumstellung erfasst.

Der Einfluss der Therapieumstellungen auf die DAS28-Reduktion wurde mittels multipler linearer Regression untersucht, adjustiert nach relevanten Patientencharakteristika und DAS28 bei Therapieumstellung.

Die nominal stärkste DAS28-Senkung erfolgte nach Beginn einer Kombinationstherapie mit einem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) – Inhibitor (KonvDMARD zu TNFKomb). Im Vergleich mit dem Effekt der TNF-Kombinationstherapie zeigt der Beginn einer Kombinationstherapie mit konventionellen Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) (KonvDMARD zu KonvKomb) keinen signifikanten Unterschied in der DAS28-Senkung. Alle anderen Therapieumstellungen bewirkten eine signifikant geringere DAS28-Reduktion im Vergleich zur TNF-Kombination.

Bei den adjustierten Faktoren zeigte sich weder für Serostatus, Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, zum Umstellungszeitpunkt erfolgte Prednisolonstöße noch für die Anzahl zuvor verabreichter DMARD ein signifikanter Zusammenhang zur beobachteten DAS28-Senkung. Nur der Ausgangs-DAS28 beeinflusste die DAS-Reduktion signifikant.

Im untersuchten Patientenkollektiv bestehen folglich keine signifikanten Unterschiede in der DAS28-Reduktion bei Einsatz von TNF-Kombinationen und konventionellen Kombinationstherapien nach vorangegangener Monotherapie mit einem konventionellen DMARD, während die anderen Therapiemodifikationen eine geringere Senkung bewirkten. Das Ergebnis spricht für den Stellenwert der konventionellen Kombinationstherapie und der Biologika-Therapien im klinischen Alltag.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der RA	2
1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren der RA	2
1.3	Pathogenese der RA.....	2
1.4	Symptome/Klinik der RA	3
1.5	Diagnose der RA	4
1.6	Therapie der RA	6
1.6.1	Glukokortikoide.....	7
1.6.2	DMARD	8
1.6.3	EULAR Therapieempfehlungen	12
1.6.4	„Treat To Target“	14
1.7	Outcome- und Remissionskriterien	15
1.7.1	ACR/EULAR-Remissionskriterien	15
1.7.2	SDAI/CDAI	15
1.7.3	ACR-Response Kriterien	16
1.7.4	DAS28	16
1.7.5	Funktionsfragebogen Hannover.....	18
1.7.6	Radiologische Scores.....	18
2	Zielstellung	19
3	Material und Methodik	20
4	Ergebnisse.....	24
4.1	Patientenkollektiv	24
4.2	Häufigkeit auswertbarer DAS28-Werte.....	26
4.3	Häufigkeit der Therapieumstellungen	27
4.4	Zusammenhang zwischen Therapieumstellungen und der Anzahl der vor Umstellung verabreichten DMARD	28
4.5	Steroidboli und Gelenkinjektionen als Ergänzung der Basistherapie.....	29
4.6	DAS28 bei Therapieumstellung	30

4.7	Vergleich der DAS28 Senkung zwischen den Therapiegruppen.....	31
4.8	Patienten ohne auswertbare Therapieumstellung	34
4.9	Häufigkeitsverteilung verschiedener DMARD in den Therapiegruppen	35
4.9.1	StartKonvDMARD	35
4.9.2	KonvDMARD zu KonvDMARD	35
4.9.3	KonvDMARD zu KonvKomb	36
4.9.4	DosiserhöhungDMARD	36
4.9.5	Steroidbolus	36
4.9.6	KonvDMARD zu TNFKomb	36
4.9.7	Gelenkinjektion	37
4.9.8	KonvKomb zu TNFKomb	37
4.10	Ergebnisse des Funktionsfragebogen Hannover.....	37
4.11	DAS28 bei Therapieumstellung in Abhängigkeit von der erfolgten Umstellung und möglicher Einflussfaktoren.....	38
4.12	DAS28 Senkung nach 3 Monaten in Abhängigkeit von der erfolgten Therapieumstellung und möglicher Einflussfaktoren.....	39
4.13	DAS28 Senkung nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der erfolgten Therapieumstellung und möglicher Einflussfaktoren.....	41
4.14	Remissionsraten.....	42
5	Diskussion	45
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis	54
8	Thesen.....	61
9	Anhang.....	
10	Lebenslauf	
11	Selbstständigkeitserklärung	
12	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
13	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyklisches citrulliniertes Peptid
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
HAQ	Health Assessment Questionnaire
i.v.	intravenös
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MTX	Methotrexat
NRS	numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthritis
SD	Standardabweichung
SDAI	Simplified Disease Activity Index
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

1 Einleitung

Mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5 – 1% ist die RA die häufigste Krankheit aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis (Übersicht in: Villiger und Brühlmann, 1999).

Ihr Verlauf ist durch eine fortschreitende Gelenkzerstörung gekennzeichnet, die zur Arbeitsunfähigkeit führen kann und die Lebensqualität stark beeinträchtigt. In einer schwedischen Untersuchung zeigte sich bei 148 Patienten, die zu Beginn der Beobachtung eine RA mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von einem Jahr aufwiesen, nach 15 Jahren trotz intensiver Betreuung eine Arbeitsunfähigkeitsrate von 44%, im Vergleich zu 28% bei Beginn der Untersuchung. (Eberhardt et al., 2007)

Damit belastet diese Erkrankung die Gesellschaft nicht nur mit den direkten Kosten für Medikamente, Krankenhausaufenthalte und pflegerische Dienstleistungen, sondern vor allem mit indirekten Kosten durch den Produktivitätsausfall bei Arbeitsunfähigkeit der betroffenen Patienten.

Laut einer Auswertung der deutschen Kerndokumentation wurden durch die RA in Deutschland im Jahr 2002 durchschnittliche direkte Krankheitskosten von 4.737 Euro pro Patient verursacht. Bei Einbeziehung der indirekten Kosten ergaben sich Gesamtkosten von 15.637 Euro pro Patient. Dabei stiegen die Ausgaben pro Patient mit dem Grad der Funktionseinschränkung, wobei ein großer Teil der Steigerung auf einen Anstieg der indirekten Kosten zurückging. (Huscher et al., 2006)

Die Gewährleistung einer effektiven Therapie dieser Patienten ist damit nicht nur für die Betroffenen von Bedeutung, sondern reduziert die finanzielle Belastung der Gesellschaft durch Produktivitätsausfall und Invalidität. Dabei haben in den letzten Jahren mit Einführung der Biologika bessere Therapiemöglichkeiten Einzug in die Praxis erhalten. Mit der Postulierung des „Treat To Target“-Prinzips und besserer Validierungsinstrumente, wie zum Beispiel der American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR)-Remissionskriterien, etablieren sich zunehmend strukturierte einheitliche Therapieziele. Ein notwendiges Ziel für die nähere Zukunft bleibt daher die Neubewertung konventioneller Behandlungskonzepte in Hinblick auf die Erreichbarkeit dieser neuen Outcome-Parameter.

Hauptziel dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung des Effektes von Therapieänderungen bei den Patienten der Rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Halle, gemessen an ihren Auswirkungen auf den DAS28 als Parameter der Krankheitsaktivität.

Unser Ziel war es, einen Einblick in die Effektivität derzeit in der Praxis angewandter Therapiestrategien bei Patienten mit RA gewinnen zu können und nachzuweisen, wie sich therapeutische Maßnahmen in der klinischen Praxis im DAS28 widerspiegeln.

1.1 Definition der RA

Die RA, synonym ist auch noch die ältere Bezeichnung „chronische Polyarthritits“ gebräuchlich, ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung. Im Vordergrund steht eine Synovialitis, die bevorzugt symmetrisch periphere Gelenke befällt und zu Arthralgien, entzündlichen Gelenkschwellungen und letztlich zur Zerstörung der betroffenen Gelenke führt. Neben Gelenken können auch Sehnenscheiden, Bursae, seltener Gefäße, innere Organe und seröse Häute von den entzündlichen Veränderungen betroffen sein (Übersicht in: Pschyrembel, 1994; Übersicht in: Hahn, 2003; Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der RA

Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren, bei einer Prävalenz von 0,5% - 1,0% in Europa und Nordamerika. Eine wesentlich niedrigere Prävalenz von 0,2 - 0,3% findet sich dagegen in Südostasien, während sie bei einigen Stämmen Nordamerikanischer Ureinwohner bis zu 6,8% beträgt (Silman and Pearson, 2002). Frauen sind etwa dreimal häufiger betroffen als Männer. Erst bei Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr gleicht sich das Geschlechterverhältnis an. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer RA gelten eine langjährige Raucheranamnese und ein Vitamin-D-Mangel. (Karlson et al.,1999; Merlino et al.,2004) Die Einnahme oraler Kontrazeptiva geht mit einem verminderten Erkrankungsrisiko einher. Als prädisponierender Faktor gelten außerdem die MHC-Klasse-II-Allele DR4 (DRB1*04) und DR1 (DRB1*01) (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

1.3 Pathogenese der RA

Vermutlich dienen virale oder bakterielle Antigene bei entsprechend Prädisponierten als Triggermechanismus für die Krankheitsentstehung. Es kommt zu einer Infiltration der Synovialmembran mit autoreaktiven T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Die von Makrophagen sezernierten Zytokine Interleukin-1 und TNF α regen Synovialfibroblasten und Chondrozyten zur Produktion von Prostaglandinen und Matrixmetalloproteinasen an und führen zusammen mit PDGF (platelet-derived growth factor) und FGF (fibroblast growth factor) zu einer tumorartigen, invasiven Proliferation von Bindegewebszellen und Synovialfibroblasten. Der entstehende Pannus führt durch sein aggressives Wachstum zu einer zunehmenden Zerstörung des gelenknahen Knochens. Die Aktivierung der Makrophagen erfolgt dabei unter anderem durch Zytokine aus T-Lymphozyten,

Bindung von Immunkomplexen und Komplementfragmenten (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Rheumafaktoren werden durch einen Teil der in die Synovialis eingewanderten Plasmazellen gebildet und sind zum Teil früher in der Gelenkflüssigkeit als im Serum nachweisbar. B-Zellen spielen pathogenetisch auch durch Zytokinsezernierung und Antigenpräsentation eine Rolle.

Auch Osteoklasten, Endothelzellen, Neutrophile Granulozyten und Neuropeptide scheinen an Gelenkentzündung und –zerstörung beteiligt zu sein. Ablagerungen von Immunkomplexen sind vermutlich der wichtigste Faktor bei der Entstehung von Organmanifestationen, während Zytokine, vor allem Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor, die Allgemeinsymptome zu verursachen scheinen (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

1.4 Symptome/Klinik der RA

Typisches Symptom der RA ist die Synovialitis mit Überwärmung, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der betroffenen Gelenke. Am häufigsten werden die proximalen Interphalangealgelenke, die Metakarpophalangealgelenke und die Handgelenke befallen. Auch Zehen-, Sprung-, Knie-, Ellenbogen- und Schultergelenke sind oft betroffen, seltener Hüft- und Kiefergelenke, sowie die Gelenke der Halswirbelsäule. Das Befallsmuster ist typischerweise polyartikulär und symmetrisch, verbunden mit einer ausgeprägten Morgensteifigkeit der betroffenen Gelenke. 30% der Patienten zeigen initial jedoch ein atypisches Bild mit mono- oder oligoartikulärem Gelenkbefall, Asymmetrie oder Befall seltener betroffener Gelenke. Bei 80% der Patienten beginnt die RA schleichend, bei 20% kommt es zu einem akuten Beginn mit der Entwicklung starker Symptome binnen weniger Tage. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Neben den beschriebenen Gelenkveränderungen treten auch Allgemeinsymptome wie Gewichtverlust, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, Myalgien und Parästhesien auf. Mit längerer Krankheitsdauer kommt es zunehmend zu Gelenkdestruktionen und –luxationen mit Ulnardeviation der Finger, Schwanenhals- und Knopflochdeformitäten, 90/90-Deformität der Daumen, volarer Subluxation der Handgelenke und Ankylosierungen. Der Befall der Halswirbelsäule kann im ungünstigsten Fall zu lebensbedrohlichen Komplikationen durch Rückenmarkskompression, Einengung der Aa. vertebralia bzw. A. basilaris oder atlantoaxialer Dislokation mit basilärer Impression führen. Auch Sehnen, Sehnenscheiden und Bursen können von den Entzündungsprozessen betroffen sein. Im Bereich der Strecksehnen des 4. und 5. Fingers führen diese Veränderungen besonders häufig zu einer Sehnenruptur mit plötzlichem schmerzlosen Verlust der Funktion. Im Bereich

der Kniegelenke kann die Ruptur einer Baker-Zyste eine tiefe Beinvenenthrombose vortäuschen. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Herold, 2008).

Ein charakteristisches Symptom der RA sind Rheumaknoten, die jedoch nur bei 10-20% der Patienten beobachtet werden. Sie imponieren als schmerzlose, derbe Knoten und finden sich vor allem subkutan an den Streckseiten der Ellenbogen und Finger, über der Achillessehne, aber auch an Kopf, Knien, Gesäß und selten an Pleura, Peritoneum oder inneren Organen. In der Histologie zeigt sich eine zentrale fibrinoide Nekrose mit einem palisadenartigen Randwall aus Fibroblasten, Epitheloidzellen und mononukleären Zellen. Nahezu alle Patienten mit Rheumaknoten sind Rheumafaktor positiv (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Neben den oben erwähnten Manifestationen an Gelenken, Sehnen, Bursen und Haut kann es vor allem in späten Stadien der Erkrankung zu extraartikulären Organmanifestationen kommen, bevorzugt bei Patienten mit positivem Rheumafaktor oder Rheumaknoten. Häufige Manifestationen sind dabei Perikarditis, Herzklappenveränderungen, Pleuritis und sekundäres Sjögren Syndrom (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Herold, 2008).

1.5 Diagnose der RA

Die Diagnose der RA stützt sich im Wesentlichen auf das typische klinische Bild dieser Erkrankung. Ein wichtiges Hilfsmittel waren dabei lange Zeit die 1987 festgelegten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology:

- Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde Dauer.
- Arthritis von mehr als 3 Gelenkregionen.
- Befall von Hand-, Finger- und Fingermittelgelenken.
- Symmetrie der Arthritiden.
- Rheumaknoten.
- Positiver Rheumafaktor im Serum.
- Nachweis von typischen Röntgenveränderungen an den Händen.

Die Kriterien 1 bis 4 sind erst erfüllt, wenn die Symptome über mindestens 6 Wochen bestehen. Von einer gesicherten Diagnose kann bei Erfüllung von mindestens 4 der Kriterien ausgegangen werden. Studien zeigten für diese Kriterien eine Spezifität von 89% und eine Sensitivität von 91% -94%. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007)

Diese Klassifikationskriterien wurden 2010 von den neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien abgelöst, da letztere eine frühere Diagnosestellung erlauben (Tabelle 1). Sie basieren auf einem Score von 0-10 Punkten. Ab einer Punktzahl von 6 gelten die

Klassifikationskriterien als erfüllt, sofern eine gesicherte Synovitis in mindestens einem Gelenk vorliegt, die sich nicht durch eine andere Ursache besser erklären lässt (Aletaha et al., 2010).

Tabelle 1, 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA (Schneider et al., 2011)

Kriterium		Punkte
Gelenkbeteiligung*	≤ 1 (mittel)großes Gelenk**	0
	2–10 (mittel)große Gelenke**	1
	1–3 kleine Gelenke*** (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
	4–10 kleine Gelenke*** (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
	>10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)	5
Serologie	Negative RF und negative ACPA	0
	Niedrig-positive RF oder niedrig-positive ACPA	2
	Hoch-positive RF oder hoch-positive ACPA	3
Akutphase Marker (mindestens 1 Testresultat nötig für Klassifizierung)	Normales C-reaktives Protein (CRP) und normale Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSR)	0
	Erhöhtes CRP oder beschleunigte BSR	1
Symptombdauer	<6 Wochen	0
	≥6 Wochen	1
* Schwellung oder Schmerzhaftigkeit. DIP, MCP I und CMC I sind ausgeschlossen. ** Schultern, Ellbogen, Hüften, Knie und Sprunggelenke *** MCP, MTP II-V, PIP, IP I, Handgelenke		

Ziel dieser Kriterien ist eine möglichst frühe Diagnosestellung, damit durch einen rechtzeitigen Therapiebeginn Komplikationen vermieden werden können. Aus diesem Grund wurden Gelenkerosionen nicht direkt in das Klassifikationssystem eingeschlossen, da diese erst im Verlauf auftreten. Sollten bei einem Patienten die für RA typischen Gelenkerosionen jedoch bereits im Röntgenbild nachweisbar sein, gilt die Diagnose nach den neuen Kriterien unabhängig vom oben beschriebenen Score-System als gesichert (Aletaha et al., 2010).

Rheumafaktoren sind Autoantikörper gegen den Fc-Teil von IgG. Sie sind bei 70-90% der an RA erkrankten Patienten nachweisbar. In der nicht erkrankten Bevölkerung sind bei bis zu 3% der Personen Rheumafaktoren nachweisbar. Für sie konnte in Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA gegenüber einer seronegativen Vergleichspopulation nachgewiesen werden. Auch bei anderen Erkrankungen, wie der Sarkoidose und dem systemischen Lupus erythematodes, wurde ein gehäuftes Auftreten von Rheumafaktoren im Serum beobachtet. Man geht davon aus, dass Rheumafaktoren an der Entstehung der RA nicht unmittelbar beteiligt sind. Sie können jedoch über die Aktivierung von Lymphozyten, Granulozyten und Komplement zu den Entzündungsprozessen beitragen (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Spezifischer für die RA und damit geeigneter für die Diagnosesicherung sind Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP). Bei einer Spezifität von etwa 95% sind sie mit einer Sensitivität um 60% den Rheumafaktoren gering unterlegen (Avouac et al., 2006). CCP-Antikörper sind gegen Peptide gerichtet, bei denen Arginin durch Deiminisierung in Citrullin umgewandelt wurde. Man geht davon aus, dass dieser Prozess vor allem in aktivierten Monozyten/Makrophagen stattfindet, aber auch Rauchen scheint als exogener Faktor Citrullinierungsprozesse zu induzieren (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Eine Gelenkpunktion mit Synoviaanalyse ermöglicht den Beweis der Gelenkentzündung und den Ausschluss von Kristallarthropathien sowie septischen Arthritiden. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Herold, 2008).

1.6 Therapie der RA

Die Behandlung der RA ist durch ein Zusammenspiel von medikamentösen und physikalischen Therapieformen geprägt. Erzielt werden soll eine Schmerzlinderung, eine Verminderung der Entzündungsaktivität, ein möglichst vollständiger Erhalt der Gelenkfunktion und der Selbstständigkeit, das Verhindern der radiologischen Krankheitsprogression, die Kontrolle von Organmanifestationen, eine Reduktion der erhöhten Mortalität und die uneingeschränkte Teilhabe an allen Lebensbereichen. Auf Seiten der medikamentösen Therapieformen stehen dafür zum einen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Analgetika zur Behandlung der Schmerzsymptomatik, zum anderen DMARD und Glukokortikoide zur Verminderung von Entzündung und Gelenkdestruktion zur Verfügung.

Dabei bilden DMARD den mit Abstand wichtigsten Eckpfeiler der RA-Therapie, da sie in der Lage sind, die Krankheitsaktivität, Gelenkzerstörungen und den damit einhergehenden Funktionsverlust zu reduzieren. (Übersicht in: Schneider et al., 2011)

Bei einzelnen therapierefraktären Gelenken kann mit intraartikulären Glukokortikoidinjektionen, Radiosynoviorthese oder operativer Synovektomie eine Besserung erzielt werden. Bei stark geschädigten Gelenken kann eine operative Therapie in Form von endoprothetischem Gelenkersatz, Resektionsarthroplastiken oder Arthrodesen erforderlich sein. Unter den physikalischen Therapieformen stehen Bewegungsübungen, Ergotherapie mit Aufklärung über Gelenkschutzmaßnahmen und Hilfsmittel, orthopädische Versorgung und bei Schubsituationen Kryotherapie in Verbindung mit Krankengymnastik im Vordergrund (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Herold, 2008).

1.6.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide gehören zu den wirksamsten Substanzen in der Behandlung der RA, sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils aber nicht für eine längerfristige Behandlung in höheren Dosen geeignet. Es gibt mehrere Arten des therapeutischen Einsatzes von Glukokortikoiden:

- Langzeittherapie in niedriger Dosierung von 2,5 – 5 mg/d Prednisolonäquivalent, als Zusatz zur Basistherapie (Low-dose-Therapie)
- Bolustherapien mit mittelhohen Dosierungen, z.B. initial ca. 30 mg Prednisolonäquivalent/d, in absteigender Dosierung (z.B. als Temporärer Einsatz bis zum Wirkungseintritt neu verordneter DMARD oder bei Schüben)
- Hochdosis-Pulstherapie von 300 – 500 mg/d Prednisolonäquivalent i.v. über 3-5 Tage bei schwerem akutem Schub
- intraartikuläre Injektion

Dabei folgt einer initialen Behandlung mit höherer Dosierung in der Regel eine schrittweise Reduktion auf eine Low-dose-Therapie, da auch für diese niedrigen Dosierungen ein positiver Effekt auf Krankheitsaktivität und Gelenkschäden nachgewiesen werden konnte. (Buchanan et al., 1988; Kirwan et al., 1996)

Die Applikation erfolgt in der Regel morgens zwischen 6 und 8 Uhr p.o. um die Effekte auf die endogene Kortisolproduktion möglichst gering zu halten. Eine Aufteilung der Dosis auf eine morgendliche und abendliche Gabe ist aber möglich um nächtliche Symptome zu vermindern. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Herold, 2008)

Bei Schwellungen einzelner Gelenke haben sich intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen als effektive Therapiestrategie erwiesen. (Hetland et al., 2012)

Die entzündungshemmende Wirkungsweise der Glukokortikoide beruht unter anderem auf einer hemmenden Wirkung auf Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-6 und $TNF\alpha$, sowie einer Hemmung von Granulozyten-Migration, B- und T-Lymphozyten. Ein weiterer Mechanismus ist vermutlich die Stimulation der Lipocortinsynthese. Dieses Protein vermindert die Arachidonsäurefreisetzung über eine Hemmung der Phospholipase A_2 und damit auch die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen, die als Entzündungsmediatoren wirken. (Übersicht in: Lüllmann et al., 2008; Übersicht in: Kaiser et al., 2010).

1.6.2 DMARD

Jede aktive RA wird mit einer Basistherapie durch sogenannte DMARD als Monotherapie oder in Kombination behandelt. DMARD vermindern die Krankheitsprogression, sie setzen die Entzündungsaktivität herab und hemmen das Fortschreiten der Gelenkdestruktion. Dabei stehen Methotrexat (MTX), Leflunomid, Gold, Chloroquin, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin als konventionelle DMARD zur Verfügung, zum anderen kamen in jüngerer Zeit die Biologika (TNF α Antagonisten, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept) als neue Substanzklasse hinzu. Die konventionellen DMARD entwickeln erst nach mehreren Wochen ihren therapeutischen Effekt, so dass bei Therapiebeginn die Zeit bis zum Wirkungseintritt mit Prednisolongabe überbrückt werden muss. Da DMARD Nebenwirkungen verursachen können, sind regelmäßige Kontrollen von Labor und Klinik unerlässlich. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

MTX gilt heute auf Grund seines günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils als „Goldstandard“ in der Therapie der RA bei mittlerer und starker Entzündungsaktivität. MTX wird oral oder subkutan verabreicht, wobei die subkutane Gabe in Studien bei gleichem Nebenwirkungsprofil eine bessere Wirksamkeit zeigte. So lag das ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen in einer Studie bei subkutaner Anwendung bei 78% gegenüber 70% bei oraler Einnahme. Ähnliche Unterschiede zeigten sich beim ACR70-Ansprechen (41% vs. 33%). Der Grund für das unterschiedliche Ansprechen liegt vermutlich in der höheren und zuverlässigeren Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem MTX (Braun et al., 2008). Die Wirkung tritt nach etwa 4-8 Wochen ein, nach 4 Monaten ist der Therapieerfolg beurteilbar (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). Nebenwirkungen bestehen in erhöhten Transaminasen, Haarausfall, Mukositis, Knochenmarksdepression und selten einer medikamentenallergischen Pneumonitis (Übersicht in: Fiehn, 2009).

Die Wirkung von MTX wird über antiproliferative und antiinflammatorische Wirkprinzipien vermittelt. Die Hemmung der Zellreplikation wird über eine Drosselung der Nucleinsäuresynthese vermittelt. Das Folsäurederivat vermindert die Synthese von Purinen und Pyrimidinen, weil es mit 10⁵-fach höherer Affinität an die Dihydrofolatreduktase bindet, als ihr eigentliches Substrat Dihydrofolsäure und damit die Bildung von Tetrahydrofolsäure vermindert. Dadurch fand MTX zunächst vorwiegend in der Therapie neoproliferativer Erkrankungen Verwendung. (Übersicht in: Doenecke et al., 2005). Die für die RA-Therapie entscheidende antiinflammatorische Wirkung scheint vor allem über eine Hemmung der AICAR-Transformylase vermittelt zu werden. Dies führt über Zwischenschritte zu einer Ausschüttung von Adenosin, das Inflammation unter anderem durch die Hemmung der Adhäsion Neutrophiler Granulozyten inhibiert (Cronstein et al., 1991; Übersicht in: Tian et al., 2007).

Leflunomid ist ein oral verabreichtes DMARD zur Behandlung der mittel bis hoch aktiven RA. Leflunomid kann in Kombination mit MTX oder Sulfasalazin eingesetzt werden. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt beträgt 1-2 Monate. In Studien zeigten sich gegenüber MTX keine wesentlichen Unterschiede in der Verzögerung der radiologischen Progression und im klinischen Outcome. Verglichen mit Sulfasalazin war die Zahl druckdolenter und geschwollener Gelenke unter Leflunomid signifikant geringer (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007; Übersicht in: Ciurea et al., 2007). Nebenwirkungen bestehen in Form von Diarrhoe, Transaminasenerhöhungen, Haarausfall und Exanthenen (Übersicht in: Miehle, 2000).

82% bis 95% der verabreichten Dosis werden resorbiert und in Darmwand und Leber zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt, welcher durch Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase eine antiproliferative Wirkung vor allem auf autoreaktive Lymphozyten entfaltet. Der Metabolit ist im Humanplasma fast vollständig an Albumin gebunden und besitzt eine Halbwertszeit von etwa 2 Wochen. Die Ausscheidung erfolgt vermutlich über Harn und Gallesekretion (Übersicht in: Miehle, 2000; Übersicht in: Fachinformation Arava, 2006).

Parenterales Gold galt jahrelang als der „Goldstandard“ in der Therapie der RA, verlor jedoch mit der Entwicklung neuerer Substanzen, allen voran MTX, zunehmend an Stellenwert. Der Grund dafür liegt hauptsächlich in den hohen Nebenwirkungsraten der Goldtherapie, da es an Haut und Schleimhäuten oft allergische Reaktionen hervorruft und nephrotoxisch ist (Übersicht in: Miehle, 2000). In der Wirksamkeit zeigt parenterales Gold keine signifikanten Unterschiede gegenüber MTX (Übersicht in: Ciurea et al., 2007). Bei intramuskulärem Gold ist ein Therapieversagen nach ca. 6 Monaten sicher zu beurteilen (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Störung der Funktion vor allem phagozytierender Zellen durch Anreicherung in Lysosomen (Übersicht in: Lüllmann et al., 2006).

Die ursprünglich als **Antimalariamittel** verwendeten Substanzen Chloroquin und Hydroxychloroquin können als Monotherapie bei leichten nicht erosiven Verläufen der RA oder in Kombination mit anderen DMARD eingesetzt werden. Üblich ist dabei besonders die Kombination mit MTX und MTX plus Sulfasalazin, dem sogenannten O'Dell-Schema. Der Wirkungseintritt erfolgt 3-4 Monate nach Therapiebeginn, von einem Therapieversagen kann nach 6 Monaten erfolgloser Gabe ausgegangen werden. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007) Chloroquin und Hydroxychloroquin hemmen durch ihre Anreicherung in Lysosomen die Zellfunktion vor allem phagozytierender Zellen, aber auch die Antikörperproduktion, die Freisetzung von IL-1, IL-2 und TNF α und die Aktivität natürlicher Killerzellen (Übersicht in: Miehle, 2000; Übersicht in: Lüllmann et al., 2006).

Sulfasalazin dient zur Behandlung der frühen RA mit leichter bis mittelgradiger Entzündungsaktivität. Als Kombinationspartner kommen vor allem MTX, Chloroquin/Hydroxychloroquin und Leflunomid in Betracht. Die Wirkung zeigt sich nach 4-8 Wochen, nach 4 spätestens 6 Monaten ohne Besserung ist ein Therapieversagen wahrscheinlich. Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt (Übersicht in: Lüllmann et al., 2006).

TNF α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich von aktivierten Makrophagen, aber auch von Lymphozyten und Mastzellen sezerniert wird. Es führt über eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und eine intensiviertere Chemokinsynthese von Leukozyten und Gewebszellen zu einer Rekrutierung von Leukozyten an Orte lokaler Infektionen und bei der RA in die Synovialmembran (Übersicht in: Pschyrembel, 1994; Übersicht in: Burmester et al., 2004; Übersicht in: Nüßlein, 2004; Übersicht in: Horn et al., 2005). TNF α fördert über eine erhöhte VEGF Ausschüttung die Angiogenese und damit die Ausbildung eines Gefäßnetzwerks in der Synovialmembran, was eine Voraussetzung für das Entstehen der RA ist (Übersicht in: Burmester et al., 2004; Übersicht in: Nüßlein, 2004). Über die Stimulation von Synovialfibroblasten und Bindegewebszellen zu invasivem Wachstum ist es an der Entstehung von Pannusgewebe beteiligt (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). Im Rahmen der RA stimuliert TNF α Osteoklasten, Chondrozyten und Synovialfibroblasten, welche über die Sezernierung von Matrix-Metalloproteinasen und verminderte Produktion von Metalloproteinaseinhibitoren die Gelenkerstörung fördern (Übersicht in: Burmester et al., 2004; Übersicht in: Häntzschel und Pierer, 2004; Übersicht in: Nüßlein, 2004). Weiterhin regt es die Freisetzung anderer proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. IL-1 und IL-6 an (Übersicht in: Nüßlein, 2004).

TNF α -Antagonisten verhindern durch ihre Bindung an TNF α die Interaktion mit seinen Rezeptoren p55 und p57 und inhibieren dadurch eine Reihe seiner proinflammatorischen Effekte. So wird die TNF α induzierte Freisetzung von Interleukin-1 und Interleukin-6 vermindert, die an der Entstehung von Knorpel- und Knochenerosionen im Rahmen der RA beteiligt sind, und der Spiegel des C-reaktiven-Proteins und der gelenkerstörenden Matrix-Metalloproteinasen gesenkt. Weiterhin wird die Leukozytenmigration ins Gelenk gehemmt, da die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen ebenfalls von TNF α induziert wird (Übersicht in: Nüßlein, 2004). Die Anti-TNF α -Antikörper Infliximab und Adalimumab sind, im Gegensatz zum Rezeptorfusionsprotein Etanercept, zusätzlich in der Lage, Zellen mit membranständigen TNF α komplementvermittelt zu lysieren (Übersicht in: Häntzschel und Pierer, 2004; Übersicht in: Nüßlein, 2004).

TNF α -Antagonisten sind bei hoch aktiver RA mit Versagen der konventionellen DMARD indiziert. Der Wirkungseintritt erfolgt in der Regel binnen eines Monats, nach 3 Monaten

erfolgreicher Behandlung ist von einem Therapieversagen auszugehen (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). In der Regel erfolgt die Verabreichung dieser Substanzen als Kombinationstherapie mit MTX. Vorteile der Kombination liegen in einer größeren Wirksamkeit gegenüber Monotherapie (Klareskog et al., 2004; Übersicht in: Nüßlein, 2004; Breedveld et al., 2006) und Hinweisen auf eine Unterdrückung der Bildung von Antikörpern gegen TNF α -Blocker (Übersicht in: Pathirana et al., 2009).

Derzeit befinden sich mit Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab und Golimumab fünf TNF α -Blocker im klinischen Einsatz (Übersicht in: Ciurea et al., 2007).

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten. Es ist zur Therapie der RA bei Patienten zugelassen, die nicht ausreichend auf TNF-Blocker angesprochen haben oder Kontraindikationen für deren Verwendung aufweisen. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit einer Rituximab-Therapie bei Patienten mit schwerer aktiver RA nach Versagen von Basismedikamenten und TNF-Blockern, sowie bei MTX-naiven Patienten. Dabei konnte ein besseres Ansprechen von Rheumafaktor-positiven Patienten nachgewiesen werden. Unter Rituximab-Therapie konnten sowohl eine Reduktion der Erkrankungsaktivität, als auch eine Reduktion der radiologischen Progression erzielt werden (Übersicht in: Feist und Dörner, 2010). Rituximab ist nur zur Verwendung in Kombination mit MTX zugelassen. Der Wirkungseintritt erfolgt ca. 3 bis 4 Monate nach erstmaliger Gabe (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

Tocilizumab ist ein Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor. Er wird bei Patienten mit mäßiger bis schwerer RA eingesetzt, die auf Therapien mit konventionellen DMARDs oder TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt haben. Tocilizumab kann sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit MTX eingesetzt werden. Er zeigte sich in Studien gegenüber Placebo und MTX-Monotherapie signifikant überlegen (Emery et al., 2008; Genovese et al., 2008; Smolen et al., 2008).

Das lösliche Fusionsprotein **Abatacept** wirkt über eine Inhibierung der T-Zell-Aktivierung. In Kombination mit MTX ist es zur Behandlung der RA nach Versagen von Tumornekrosefaktor-Blockern oder DMARD zugelassen. In der ATTEST-Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Abatacept und Infliximab, jedoch zeigte Abatacept ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (Schiff et al., 2008). In einer Studie zeigte sich eine Verzögerung der radiologischen Progression unter Abatacept (Genant et al., 2008). Nach erstmaliger Gabe dauert es ca. 3-4 Monate bis zum Wirkungseintritt (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007).

1.6.3 EULAR Therapieempfehlungen

2010 wurden von der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) 15 neue Therapieempfehlungen bezüglich der Behandlung von Patienten mit RA herausgegeben. Die Kernaussagen dieser Empfehlungen wurden als Flussschema zu einer klar strukturierten Vorgehensempfehlung bei der Therapie von Patienten mit RA zusammengefasst.

Dabei sollte der Therapiebeginn mit MTX sofort nach Diagnosestellung erfolgen. Da eine eindeutige Diagnose in frühen Stadien der RA oft noch nicht möglich ist, wird auch ein Therapiebeginn bei gut begründetem Verdacht als Option gesehen. Die Faktoren für eine schlechte Prognose, von denen im Schema die Therapieauswahl abhängt, sind im Einzelnen:

- Positivität für Autoantikörper (Rheumafaktoren/CCP-Antikörper), vor allem bei hohem Titer
- Hohe Erkrankungsaktivität
- Frühe Ausbildung von Erosionen

Interessant an den Empfehlungen ist zum einen die Ausrichtung der Therapie an Prognosefaktoren, zum anderen die Tatsache, dass bei Nichterreichen einer klinischen Remission unter MTX nach 3-6 Monaten bei Patienten mit guten prognostischen Faktoren ein Wechsel von einem konventionellem DMARD zu einem anderen der Vorzug vor dem Start einer Kombinationstherapie aus zwei konventionellen DMARD gegeben wird. Diese Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass einige Studien im Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen einem reinen Wechsel des konventionellen DMARDs und dem Start einer Kombinationstherapie durch Hinzufügen eines zweiten konventionellen DMARDs fanden (Dougados et al., 1999; Haagsma et al., 1997). Ein gegenteiliges Ergebnis in anderen Publikationen beruhe laut den EULAR-Empfehlungen am ehesten auf methodischen Fehlern, z.B. einem unterschiedlichen Einsatz von Glukokortikoiden in den Therapiegruppen. Bei Anwesenheit von prognostisch ungünstigen Faktoren wird nach Versagen von MTX, wie auch bei erneutem Therapieversagen nach Wechsel auf ein anderes konventionelles DMARD trotz Abwesenheit ungünstiger Prognosefaktoren, der Beginn einer Kombinationstherapie mit einem TNF-Inhibitor favorisiert.

Die EULAR empfiehlt eine angepasste Vorgehensweise bei DMARD-naiven Patienten mit schlechten Prognosefaktoren. Bei diesen sollte als Einzelfallentscheidung gegebenenfalls sofort mit einer Kombinationstherapie aus MTX und einem Biologika begonnen werden.

Konnte bei Patienten mit dem genannten Therapieschema keine Remission induziert werden oder liegen Kontraindikationen gegen die verwendeten Medikamente vor, wird ein

Therapieversuch mit Azathioprin, Ciclosporin A oder in Ausnahmefällen Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit anderen DMARD empfohlen.

Anakinra, D-Penicillamin, Minocyclin, Auranofin, Tacrolimus und Chlorambucil werden ausdrücklich nicht zur Therapie der RA empfohlen, da ihre Wirksamkeit als zu gering oder nicht bewiesen eingeschätzt wird.

Beim Ausschleichen von Therapien sollte laut den Empfehlungen zuerst die Gabe von Glucokortikoiden beendet werden, bevor versucht wird, die Therapie mit Biologika langsam zu beenden. Eine Reduktion der konventionellen DMARDs sollte nur bei Langzeitremissionen nach Beendigung der Gabe von Biologika und Glucokortikoiden in Erwägung gezogen werden, da es dadurch häufig zu einem neuen Schub der Erkrankungsaktivität kommt. Nach einem erfolglosen Beendigungsversuch sei es zudem deutlich schwieriger erneut eine Remission der Erkrankung zu erzielen (Smolen et al., 2010b).

In Anlehnung an die EULAR Empfehlungen von 2010 wurde 2012 eine angepasste Leitlinie der DGRh publiziert. Der empfohlene Therapeialgorithmus entspricht dabei weitgehend dem der EULAR mit einem wesentlichen Unterschied: Durch die DGRh wird nach Versagen der initialen MTX-Monotherapie weiterhin eine Kombination mehrerer konventioneller DMARD empfohlen, auch wenn eine Unterlegenheit der sequentiellen konventionellen DMARD-Monotherapie gegenüber der Kombination bisher nicht durch kontrollierte Studien belegt sei. Weiterhin wird bei Nichterreichen des Therapieziels eine Umstellung bereits 3 Monate nach Ersteinstellung auf MTX oder Versagen der konventionellen DMARD-Kombination empfohlen. Ein Abwarten über bis zu 6 Monate wird nur bei Einstellung auf eine Kombinationstherapie mit einem Biologikum nach Versagen der konventionellen Mono- und Kombinationstherapie als Option gesehen. Die EULAR hatte hier generell eine Wartezeit von 3-6 Monaten in allen Schritten der Therapieeskalation empfohlen. (Smolen et al., 2010b, Krüger et al., 2012)

1.6.4 „Treat To Target“

Ziel ist in jeder Phase das Erreichen einer Remission oder alternativ bei langjährigen Patienten zumindest einer niedrigen Erkrankungsaktivität. Für dieses „Treat To Target“ genannte Prinzip wurden insgesamt 10 Therapieempfehlungen formuliert, basierend auf Evidenz und Expertenmeinungen:

1. Primärziel der therapeutischen Intervention ist die klinische Remission.
2. Die Definition der klinischen Remission ist das Fehlen klinischer Zeichen einer relevanten entzündlichen Krankheitsaktivität.
3. Besonders bei langjähriger Erkrankung ist eine niedrige Erkrankungsaktivität ein akzeptables Alternativziel, auch wenn die Remission das primäre Therapieziel bleibt.
4. Überprüfung der medikamentösen Therapie mindestens alle 3 Monate bis zum Erreichen der definierten Ziele.
5. Monatliche Bestimmung und Dokumentation der Krankheitsaktivität, sofern diese als mittel bis hoch einzuschätzen ist, bei geringer Aktivität oder Remission seltener (3-6 monatlich).
6. Bestimmung der Krankheitsaktivität mittels validierter kombinierter Scores unter Einschluss des Gelenkstatus.
7. Auch Einschränkungen der Funktion und strukturelle Schäden sollten bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.
8. Beibehaltung des formulierten Therapieziels im Krankheitsverlauf.
9. Berücksichtigung des Einflusses von Komorbiditäten und Patientenfaktoren auf verwendete Scores sowie der Medikationsrisiken bei der Wahl der angestrebten Zielwerte.
10. Adäquate Information des Patienten über Therapieziel und –strategie.

(Smolen et al., 2010a)

1.7 Outcome- und Remissionskriterien

Zur Beurteilung von Erkrankungsaktivität und Remission gibt es verschiedene Scores und Definitionen. Einige der gebräuchlichsten sind derzeit die ACR/EULAR-Remissionskriterien von 2011, Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI), ACR-Response-Kriterien und DAS28.

1.7.1 ACR/EULAR-Remissionskriterien

In den ACR/EULAR-Remissionskriterien wird Remission definiert als die Erfüllung aller folgenden 4 Kriterien:

1. Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1
2. Anzahl schmerzhafter Gelenke ≤ 1
3. CRP ≤ 1 mg/dl
4. Selbsteinschätzung des Patienten ≤ 1 (auf einer Skala von 0-10)

Die aufgeführten Kriterien haben den Nachteil, dass eine vorhandene Remission bei gleichzeitiger Komorbidität unter Umständen nicht abgebildet wird. So können zum Beispiel Arthrosen, Infektionen, Malignome sowie psychische Faktoren durch Erhöhung einer einzelnen der 4 Kriterien die Abbildung einer vorhandenen Remission verhindern. Gleichzeitig bleiben beispielsweise die Morgensteifigkeit und je nach verwendetem Score Schwellungen und Schmerzen nicht erfasster Gelenke unberücksichtigt. Andererseits erlauben die Kriterien eine geringe Restaktivität trotz Erfüllung der Remissionsdefinition.

1.7.2 SDAI/CDAI

Weitere Scores, die zur Beurteilung der Krankheitsaktivität genutzt werden können sind der „Simplified Disease Activity Index“ (SDAI) und der „Clinical Disease Activity Index“ (CDAI).

Dabei basiert der SDAI auf einem Summenscore aus der Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke in einem 28 Gelenke umfassenden Assessment, der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Untersucher jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 und der Höhe des CRP in mg/dl von 0 bis maximal 10. Bei maximaler Krankheitsaktivität läge demnach ein Score von 86, in Komplettremission von 0, vor. Dabei wird ab einem Score von $\leq 3,3$ von einer Remission ausgegangen. Die Kriterien unterliegen im wesentlichen ähnlichen Einschränkungen, wie bereits bei den ACR/EULAR-Remissionskriterien aufgeführt.

Nachteilig ist das von 5 Kriterien 2 auf einer rein subjektiven Einschätzung beruhen und zudem die Beurteilung des Gelenkstatus in Abhängigkeit vom Untersucher unterschiedlich ausfallen dürfte.

Der CDAI entspricht im Wesentlichen dem SDAI unter Ausschluss des CRP, mit einem entsprechend niedrigeren Maximalscore von 76 und einer Remissionsdefinition von $CDAI \leq 2,8$. Der Vorteil dieses Scores liegt in der Anwendbarkeit ohne Notwendigkeit laborchemischer Untersuchungen. (Übersicht in: Felson et al., 2011)

1.7.3 ACR-Response Kriterien

Die ACR-Response Kriterien finden vor allem im Rahmen von Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens Anwendung. Ein ACR20-Ansprechen ist dabei definiert als eine 20%-Verbesserung der Zahl der geschwollenen und der schmerzhaften Gelenke von 28 beurteilten Gelenken, sowie einer ebenfalls 20%-Verbesserung von mindestens 3 der folgenden 5 Parameter: Globale Einschätzung des Patienten, Globale Einschätzung des Arztes, visuelle Schmerzskala, eines Messinstrumentes der Funktion (z.B. Health Assessment Questionnaire (HAQ)), Entzündungsparameter (BSG oder CRP). Nachteil dieser Kriterien ist die fehlende Abbildung der absoluten Krankheitsaktivität, womit auch eine Einschätzung bezüglich des Remissionsstatus unmöglich ist (Übersicht in: Ciurea et al., 2007).

1.7.4 DAS28

Der DAS28 ist ein Maß für die aktuelle Krankheitsaktivität der RA. Er wird über eine Formel aus der Anzahl der geschwollenen und der schmerzhaften von 28 definierten Gelenken, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem Urteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen auf einer numerischen Ratingskala (NRS) ermittelt. Der Wert für die Krankheitsaktivität liegt auf einer Skala von 0 bis 10, wobei Werte unter 2,6 als Remission und Werte $\leq 3,2$ als gering aktiv definiert werden. Werte $> 3,2$ und $\leq 5,1$ gelten als mäßig, Werte $> 5,1$ als hochaktiv. (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007)

Bei den für die Berechnung betrachteten Gelenken handelt sich um jeweils beide Schulter-, Knie-, Ellenbogen- und Handgelenke, sowie um die Metakarpophalangeal – und proximalen Interphalangealgelenke beider Hände. Der Gesundheitszustand wird auf der NRS durch einen Punktwert von von 0 (sehr guter Gesundheitszustand) bis 10 (schlechter Gesundheitszustand) angegeben.

$$\begin{aligned}
DAS28 = & 0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 \\
& \times \sqrt{\text{Anzahl druckdolenter Gelenke}} + 0,7 \times \ln BSG + 0,014 \times (NRS \\
& \times 10)
\end{aligned}$$

(Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007)

Die Wirksamkeit der Therapie ist dabei sowohl durch die absolute DAS28-Reduktion ermittelbar, als auch über die DAS28-Senkung in Abhängigkeit vom Ausgangswert nach folgender Tabelle:

Tabelle 2, Bewertung der DAS28-Senkung in Abhängigkeit vom Ausgangs DAS28 (aus: Kuipers und Zeidler, 2007)

DAS28 aktuell	DAS28: Differenz zum Ausgangswert		
	> 1,2	> 0,6 ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 aktiv gering	Gute Verbesserung	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung
> 3,2 ≤ 5,1 aktiv mäßig	Mäßige Verbesserung	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung
> 5,1 aktiv sehr	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung	Keine Verbesserung

Dabei wird ab einem Wert von weniger als 2,6 vom Vorliegen einer Remission ausgegangen, auch wenn unterhalb dieses Werts weiterhin 19% der Patienten schmerzhaft und 11% geschwollene Gelenke zeigen, 7% sogar beides. Es ist deswegen umstritten, ob der DAS28 eine Remission adäquat widerspiegeln kann (Mäkinen et al., 2005).

Die Höhe des DAS28 kann neben den Auswirkungen der Aktivität der RA von vielen Faktoren beeinflusst werden. DMARDs, TNF α -Blocker und Steroide vermindern über eine Beeinflussung der Krankheitsaktivität die Höhe dieses Scores, während sich Analgetika auch rein symptomatisch über die Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung günstig auf den DAS28 auswirken, ohne Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann bei verschiedenen Infektionen und die Zahl der geschwollen oder schmerzhaften Gelenke bei arthrotischen Veränderungen erhöht sein, während der NRS durch psychische Faktoren und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung, z.B. im Rahmen von Somatisierungsstörungen, in beide Richtungen beeinflusst werden kann. Vorhandene Gelenkendoprothesen und Gelenkoperationen können ebenfalls Einfluss auf die Höhe des DAS28 nehmen.

Ein Nachteil des DAS28 ist die Tatsache, dass nur ein Teil der Gelenke in die Berechnung einbezogen werden. So wird die Krankheitsaktivität in den Fuß- und Zehengelenken nicht durch

den Score repräsentiert, während allein die Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke 20 von 28 in die Berechnung einbezogenen Gelenken stellen.

1.7.5 Funktionsfragebogen Hannover

Zur Beurteilung der funktionellen Auswirkungen der RA stehen als Erfassungsmethoden unter anderem der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) und der Health Assessment Questionnaire (HAQ) zur Verfügung. Diese bestehen aus Fragebögen anhand derer Einschränkungen bei Körperfunktionen zum Beispiel im Bereich der Feinmotorik und der Fortbewegung erfasst werden sollen und bilden somit nicht vorrangig die aktuelle Krankheitsaktivität, sondern vor allem das Ausmaß der chronischen Gelenkschäden ab. (Übersicht in: Ciurea et al., 2007)

Der Funktionsfragebogen Hannover besteht aus 18 Fragen zum Grad der Funktionseinschränkung bei Verrichtungen des täglichen Lebens. Für die Antworten des Patienten werden Punkte nach folgendem Schema vergeben:

2 Punkte – Tätigkeit ohne Einschränkung ausführbar

1 Punkte – Tätigkeit ausführbar, aber nur mühsam

0 Punkte – Tätigkeit nicht oder nur mit fremder Hilfe ausführbar

Danach ist aus der Summe der Punkte über folgende Formel die Funktionskapazität in Prozent berechenbar:

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

Eine Funktionskapazität von 100% (= 36 Punkte) bedeutet somit, dass die erfragten Tätigkeiten ohne Einschränkung verrichtet werden können, während eine Kapazität von 0% (= 0 Punkte) der maximalen Funktionseinschränkung entspricht. In der Interpretation besteht das Problem, dass der Score nicht zwischen den durch die RA und den durch andere Erkrankungen hervorgerufenen oder altersbedingten Funktionseinschränkungen unterscheidet.

1.7.6 Radiologische Scores

Zur Beurteilung der durch die Erkrankung hervorgerufenen Gelenkdestruktionen werden vorwiegend der Sharp- und der Larsen-Score verwendet. Diese finden vor allem im Rahmen von Studien Anwendung, da die Erhebung sehr zeitintensiv ist. Es erfolgt eine Beurteilung von Röntgenbildern der Hand- und zum Teil auch Fußgelenke in Hinblick auf Gelenkspaltverschmälerung und Anzahl der Erosionen, zum Teil werden auch Größe der Erosionen, Subluxation und Ankylose mit einbezogen. (Übersicht in: Ciurea et al., 2007)

2 Zielstellung

Das primäre Ziel dieser Arbeit soll eine Betrachtung der Auswirkungen in der klinischen Praxis üblicher Therapieumstellungen auf die Krankheitsaktivität der RA, gemessen anhand des DAS28, und seiner einzelnen Komponenten sein. Dadurch sollen Maßnahmen, die in der Praxis längst angewendet werden, zu deren Wirksamkeit aber kaum Daten existieren, wie die kurzfristige Dosiserhöhung von Steroiden oder Gelenkinjektionen und ihre Auswirkungen auf den DAS28 untersucht werden. Die Erkenntnisse sollen auch dazu dienen, die Tauglichkeit des DAS28 als Instrument der täglichen Praxis besser beurteilen zu können.

Unter anderem soll dabei versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

- Spiegelt sich die Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen im DAS28 wieder?
- Unterscheidet sich die Höhe der DAS28-Reduktion zwischen den verschiedenen Therapiegruppen?
- Ist nach isolierter Verabreichung eines Steroidbolus oder einer Gelenkinjektion im Verlauf eine DAS28-Senkung zu beobachten?
- Führt die Verabreichung eines zusätzlichen Steroidbolus bei Umstellung der Basistherapie zu einer zusätzlichen DAS28-Senkung im weiteren Verlauf?
- Entspricht das therapeutische Vorgehen den EULAR-Therapieempfehlungen von 2010?

Dazu erfolgte eine retrospektive Auswertung von Daten, die im Rahmen des laufenden Betriebs der Ambulanz des Arbeitsbereiches Rheumatologie erhoben wurden.

3 Material und Methodik

Grundlage der Untersuchung ist ein Patientenkollektiv aus 189 Patienten der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Kröllwitz, aus deren Krankenakten retrospektiv Daten über Medikamentöse Therapien und Parameter der Krankheitsaktivität gesammelt wurden. Davon erhielten 146 Patienten im Zeitraum von 2005 bis 2009 insgesamt 318 Therapieänderungen, die im Rahmen der statistischen Auswertung Verwendung fanden.

Zu Beginn der Behandlung in der Ambulanz erfolgte die Erfassung des Jahrs der Erstdiagnose, des Geschlechts, des Geburtsdatums, des Serostatus, des Vorhandenseins von Erosionen im Röntgen und von Rheumaknoten, sowie der Anzahl und Art von Vortherapien und durchgeführten Gelenkoperationen. Im Verlauf wurden im Rahmen der in der Regel vierteljährlichen Vorstellungen jeweils der DAS28 und seine einzelnen Komponenten, der FFbH, die Basistherapie mit Dosierung, die Höhe der aktuellen Low-Dose-Prednisolontherapie und gegebenenfalls erfolgte Basistherapieumstellungen, Prednisolonstöße mit Dosierung, Gelenkinjektionen und Gelenkoperationen erfasst. Zusätzlich wurden in den Unterlagen auch Gründe für Basistherapieänderungen dokumentiert und es lagen Daten zur Begleitmedikation zum Zeitpunkt der letzten Ambulanzvorstellung vor, diese Daten fanden im Rahmen der Auswertung jedoch keine Verwendung. Die Dokumentation der Ambulanz erfolgte dabei in Form einer Excel-Tabelle, ein anonymisiertes Beispiel befindet sich zur besseren Übersicht im Anhang.

Ausgehend von der vorliegenden Daten wurden die oben aufgeführten Patientencharakteristika bei Erstvorstellung und die ebenfalls bereits oben aufgeführten Verlaufsdaten zum Zeitpunkt einer Basistherapieumstellung oder - Dosiserhöhung, eines Steroidbolus oder einer Gelenkinjektion und im Verlauf der folgenden Ambulanzvorstellungen über 2 Jahre nach Therapieumstellung in Form einer SPSS Statistics 17 Tabelle erfasst. Dafür wurden die im Abstand von 3, 6, 9, 12 und 24 Monaten nach Therapieumstellung erhobene Daten ausgewertet. Da die Nachsorgeintervalle in der Ambulanz zum Teil von diesen Terminen abwichen, wurde eine Differenz von 1,5 Monaten vor und nach den genannten Untersuchungszeitpunkten erlaubt. Die Daten 24 Monate nach Therapieumstellung durften bis zu 2 Monate früher oder später erhoben worden sein.

Für die **Untersuchung des Effekts von Steroidboli und Gelenkinjektionen** wurde eine kürzere Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten gewählt, da bei diesen Therapien keine über diesen Zeitraum hinausgehenden Therapieeffekte zu erwarten sind. Sie wurden nur als eigenständige therapeutische Intervention erfasst, wenn sie nicht zeitgleich mit einer Änderung der Basistherapie stattfanden. Bei Gelenkinjektionen erfolgte die Aufnahme zusätzlich nur, wenn sie nicht im Zeitraum von einem Jahr nach einer anderen Therapieänderung durchgeführt wurden. Als Steroidbolus wurden Prednisolondosierungen mit initial mindestens 20mg Tagesdosis erfasst. Die bei Infusion von Rituximab regelhaft durchgeführte Gabe von 100mg Prednisolon wurde dabei nicht berücksichtigt.

Wurde die **Therapie wegen guten Ansprechens reduziert oder beendet**, erfolgte die Erfassung des DAS28 weiterhin, nicht jedoch wenn die Therapie wegen Nebenwirkungen beendet wurde. **Basistherapiepausen** von weniger als 3 Monaten Dauer führten ebenfalls nicht zu einem Abbruch der Nachbeobachtung, abgesehen von Fällen in denen nur ein Partner einer Kombinationstherapie weitergegeben wurde. Ab mindestens 3 Monaten Therapieunterbrechung wurde das Wiederansetzen als Therapieänderung mit erneuter Nachbeobachtung erfasst. Da die stationäre Einweisung der Patienten aus der Ambulanz zur Therapieumstellung zum Teil erst einige Zeit nach der ambulanten Erhebung des DAS28 erfolgte, kann zwischen der Bestimmung der Krankheitsaktivität und der eigentlichen Therapieumstellung eine Zeitdifferenz von bis zu 4 Wochen bestehen. Bei längerer Zeitspanne zwischen DAS28 Bestimmung und Therapieänderung wurde die Umstellung nicht in die Auswertung aufgenommen.

Da in der Regel nur das Jahr der Erstdiagnose bekannt ist, konnten Berechnungen der Krankheitsdauer, jeweils in Bezug zum Datum der Therapieumstellung, ebenfalls nur auf das Jahr genau angegeben werden. Die Angaben über die Entwicklung von Rheumaknoten und Erosionen beziehen sich nur auf das Datum der erstmaligen Untersuchung und können daher nicht für die Auswertung der Therapieumstellungen genutzt werden.

Die Erfassung der Therapieänderungen erfolgte dabei in den in Tabelle 3 aufgeführten Therapiegruppen:

Tabelle 3, Einteilungskriterien der gebildeten Gruppen. Weitere Erläuterungen im Text.

Therapiegruppe (Kurzbezeichnung)	Medikamentenwechsel von...	auf...
(Neu)Start Therapie mit konventionellem DMARD (StartKonvDMARD)	Kein DMARD (für mindestens 3 Monate vor Therapiewechsel)	Konventionelles DMARD
Dosiserhöhung Basistherapeutikum (DosiserhöhungDMARD)	Auch Splitting der MTX Therapie, Dosiserhöhungen eines Bestandteils einer DMARD-Kombinationstherapie wurden nur als Erhöhung dieses Therapeutikums erfasst.	
(Neu)Start Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD (KonvDMARD zu KonvKomb)	Konventionellem DMARD	Kombinationstherapie aus 2-3 konventionellen DMARD
(Neu)Start Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor (KonvDMARD zu TNFKomb)	Konventionellem DMARD	Kombinationstherapie aus beliebigem Konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor
Austausch Basistherapeutikum (Konventionell gegen konventionell) (KonvDMARD zu KonvDMARD)	Konventionellem DMARD	Anderes konventionelles DMARD
Austausch Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor gegen Kombinationstherapie mit anderem Biologikum (TNFKomb zu KombAnderesBiologikum)	Kombinationstherapie aus Konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor	Kombinationstherapie aus konventionellem DMARD und anderem Biologikum
Steroidbolus (Steroidbolus)		
Gelenkinjektion (Gelenkinjektion)		
Umstellung MTX oral auf subkutan (MTX oral zu subkutan)		
Austausch Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD gegen Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor (KonvKomb zu TNFKomb)	Kombinationstherapie aus 2-3 konventionellen DMARD	Kombinationstherapie aus konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor
Austausch Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor gegen Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor (TNFKomb zu TNFKomb)	Kombinationstherapie aus Konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor	Kombinationstherapie aus Konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor mit Austausch eines oder beider Kombinationspartner gegen anderes Konventionelles DMARD bzw. anderen TNF-Inhibitor
Andere (Andere)		
Nicht klassifizierbar (Nicht klassifizierbar)		

Dabei werden im Folgenden, sofern nicht anders angegeben, mit konventionellen Kombinationstherapien oder Kombinationstherapien mit TNF-Inhibitor die Gruppen „KonvDMARD zu KonvKomb“ und „KonvDMARD zu TNFKomb“ gemeint sein. Analog ist unter dem Beginn einer Therapie mit konventionellen DMARD immer die Gruppe „StartKonvDMARD“ zu verstehen, sofern nicht explizit anders ausgewiesen.

Unter „Nicht Klassifizierbar“ finden sich Therapieänderungen die sich, zum Beispiel aufgrund des gleichzeitigen Beginns einer Kombinationstherapie mit Umstellung der MTX-Applikation von oral auf subkutan, nicht eindeutig in eine der Kategorien klassifizieren ließen.

Unter der Kategorie „Andere“ wurden dabei Therapieumstellungen subsummiert, die seltener als fünfmal erfasst wurden, z.B.:

- Austausch konventionelle Mono- oder Kombinationstherapie gegen TNF-Inhibitor-Monotherapie
- Austausch TNF-Inhibitor-Monotherapie gegen TNF-Inhibitor-Monotherapie
- Austausch Monotherapie mit TNF-Inhibitor gegen Kombinationstherapie mit anderem Biologikum
- Austausch Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD gegen Kombinationstherapie mit anderem Biologikum
- Austausch Kombinationstherapie mit anderem Biologikum gegen Kombinationstherapie mit anderem Biologikum

Im Anschluss erfolgte zunächst eine deskriptive Auswertung der erhobenen Daten. Danach wurde mittels linearer Regression die statistische Signifikanz der Unterschiede der DAS28-Senkung zwischen den verschiedenen Therapiegruppen untersucht und nach möglichen Störgrößen (Serostatus, Geschlecht, Anzahl der Vortherapien, Erkrankungsdauer, Alter, DAS28 bei Therapieumstellung) adjustiert. Ziel war es trotz des vorliegenden heterogenen Patientengutes den Unterschied der DAS28-Senkung in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform möglichst korrekt zu ermitteln.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Bei den 146 ausgewerteten Patienten zeigte sich bei Erstuntersuchung in der Ambulanz die in Tabelle 4 aufgeführte Merkmalsverteilung.

Tabelle 4, Patientenmerkmale bei Erstuntersuchung

		N	Prozent
Geschlecht			
Gültig	weiblich	112	76,7
	männlich	34	23,3
	Gesamt	146	100,0
Serostatus			
Gültig	seropositiv	109	74,7
	seronegativ	29	19,9
	Gesamt	138	94,5
Fehlende Angaben		8	5,5
Gesamt		146	100,0
Erosionen im Röntgen			
Gültig	Erosionen	96	65,8
	Keine Erosionen	39	26,7
	Gesamt	135	92,5
Fehlende Angaben		11	7,5
Gesamt		146	100,0
Rheumaknoten			
Gültig	Rheumaknoten	35	24,0
	Keine Rheumaknoten	95	65,1
	Gesamt	130	89,0
Fehlende Angaben		16	11,0
Gesamt		146	100,0

Das Kollektiv liegt damit nahe am in der Literatur angegebenen Wert, nach dem rund 75% der an RA Erkrankten weiblich sind (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). Auch der Serostatus liegt im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte von 70-90% Seropositivität (Übersicht in: Kuipers und Zeidler, 2007). Von 35 Patienten mit Rheumaknoten bei denen Informationen zum Serostatus vorlagen, waren 33 (94,3%) seropositiv und 2 seronegativ (5,7%).

Betrachtet man die untersuchten Therapieumstellungen ergibt sich zum Umstellungszeitpunkt folgende Merkmalsverteilung:

Tabelle 5, Patientenmerkmale bei Therapieumstellung

	N	Mittelwert	SD	Min	Max
Erkrankungsdauer bei Therapieumstellung in Jahren	288	8,79	9,482	0	42
Alter bei Therapieumstellung in Jahren	318	53,96	13,626	18	83
Anzahl der zuvor verabreichten DMARD	318	2,78	2,028	0	10
Zahl der voroperierten Gelenke	312	1,40	2,614	0	19

Dabei waren von 318 Therapieumstellungen bei 184 (57,9%) keine Voroperationen an Gelenken erfolgt, bei 39 (12,3%) eine und bei 34 (10,7%) 2 Gelenkoperationen. In 2 (0,6%) Fällen ist die Anzahl an Voroperationen unbekannt. Bei 4 (1,3%) Therapieumstellungen war zuvor eine unbekannte Anzahl multipler Gelenkoperationen durchgeführt worden. In den restlichen Fällen wurden zwischen 3 und 19 Gelenkoperationen erfasst.

Bezüglich der vor Therapieeinstellungen eingenommenen DMARD ergibt sich folgende Verteilung (Tabelle 6):

Tabelle 6, Anzahl der vor Therapieumstellung eingenommenen DMARD

Anzahl der Vortherapien	N	Prozent
1	83	26,1
2	63	19,8
3	55	17,3
4	31	9,7
5	27	8,5
6	20	6,3
7	10	3,1
8	4	1,3
10	3	0,9
Gesamt	318	100,0

4.2 Häufigkeit auswertbarer DAS28-Werte

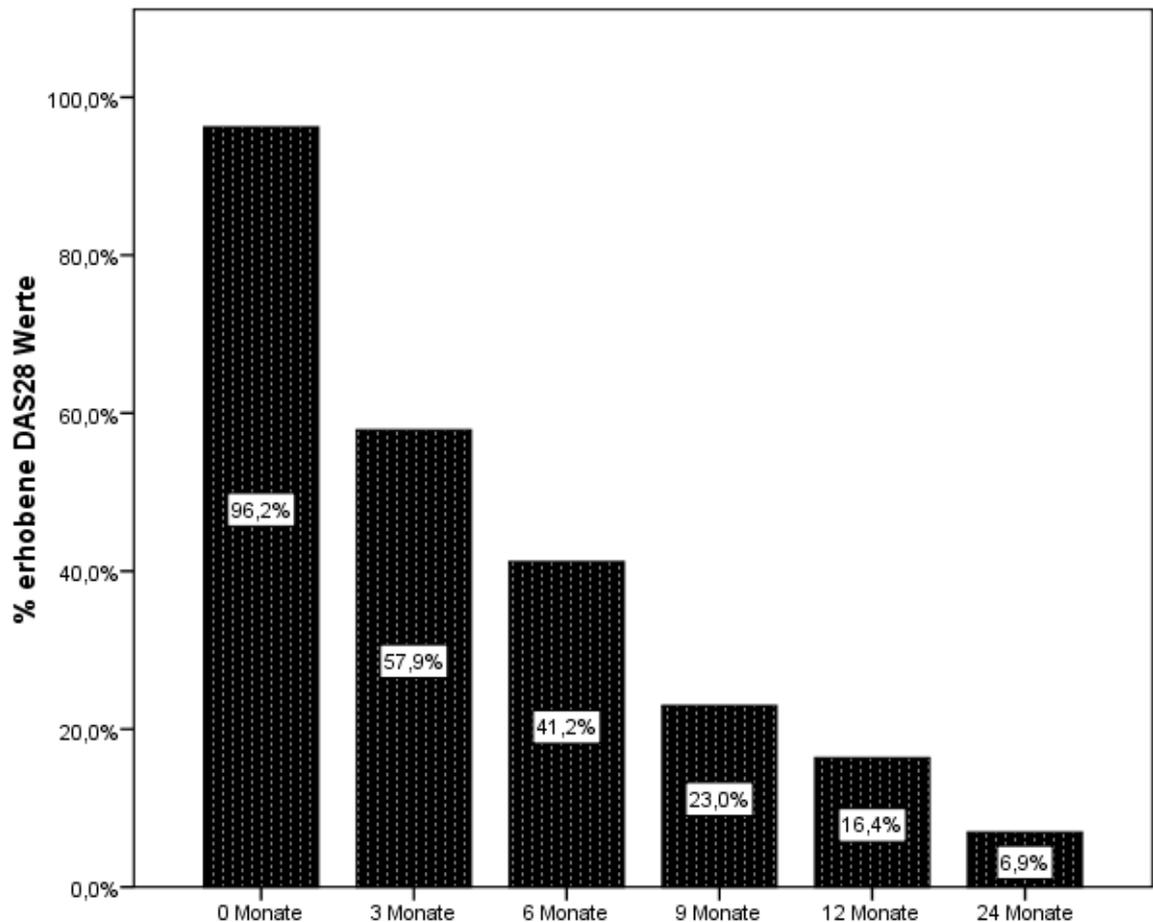


Abbildung 1, Prozent erhobene DAS28 Werte im Verlauf der 318 Therapieumstellungen

Im Verlauf stehen nur von einem Teil der Therapieumstellungen nachfolgende DAS28 Werte zur Verfügung. Der Anteil in Prozent der Gesamtanzahl an Therapieumstellungen wird aus Abbildung 1 ersichtlich. Errechnet man zusätzlich den Anteil an Umstellungen, für die binnen der ersten 6 Monaten Verlaufswerte vorliegen, ergibt sich eine Zahl von insgesamt 67,3%.

Die Gründe für das Fehlen von auswertbaren Werten in der Verlaufsbeobachtung sind dabei sehr unterschiedlich. Zum Teil fand bei therapierefraktären Patienten eine erneute Therapieumstellung statt, so dass die Daten zur Auswertung der vorausgegangenen Umstellung nicht mehr verwendet werden konnten. Bei einigen Patienten wurde die Nachbeobachtung bei Steroidboli und Gelenkinjektionen nur über 6 Monate geführt, zum Teil erschienen Patienten nicht zu einem Kontrolltermin oder wechselten den behandelnden Arzt.

Der geringe Anteil fehlender DAS28 Werte vor Therapieumstellung entsteht durch Fälle in denen nur einzelne Werte, in der Regel die BSG, zur Berechnung des DAS28 fehlten. Diese Therapieumstellungen wurden trotzdem in die Auswertung aufgenommen, um eine Nutzung der

Daten, z.B. zur Beurteilung des Einflusses von Gelenkinjektionen auf die Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, zu ermöglichen.

4.3 Häufigkeit der Therapieumstellungen

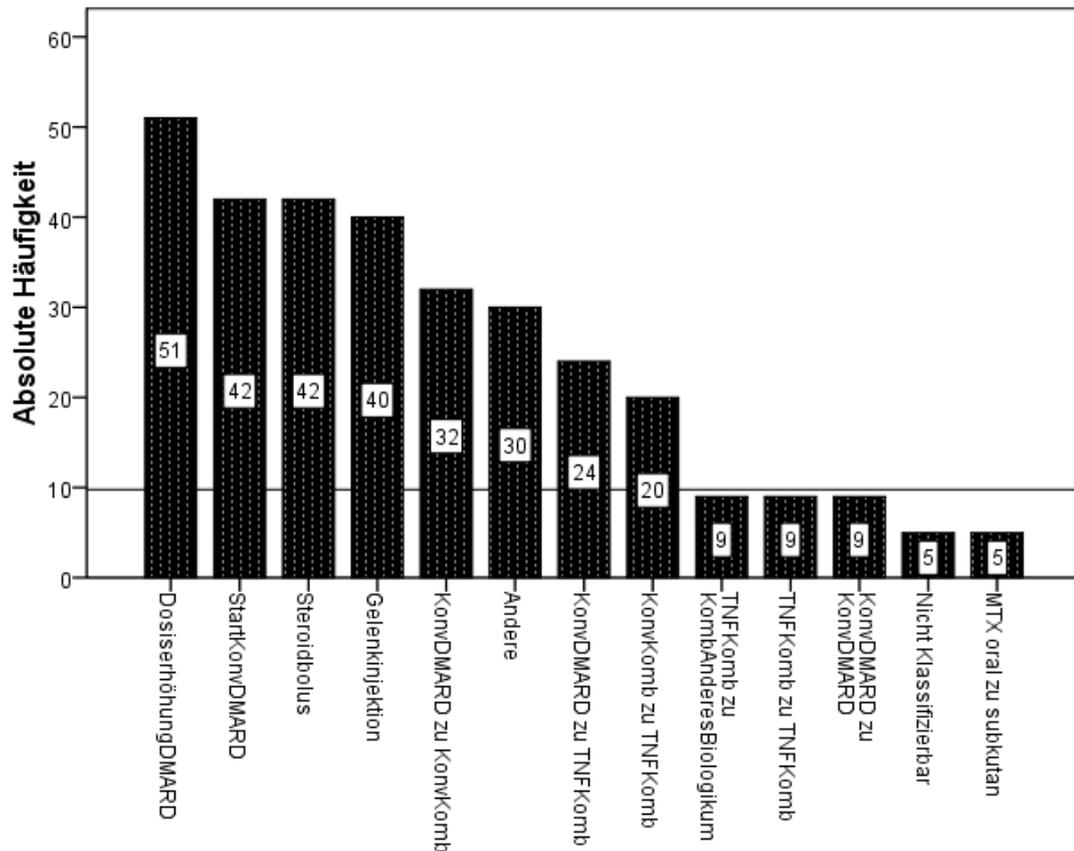


Abbildung 2, Absolute Häufigkeit der verschiedenen Therapieumstellungen

Die mit Abstand am häufigsten durchgeführte Therapieänderung war die Dosiserhöhung der bestehenden Basistherapie (16,0%), gefolgt von der Neueinstellung auf ein konventionelles DMARD (13,2%), der Verabreichung von Steroidboli (13,2%) und Gelenkinjektionen (12,6%). Häufige Strategien bestehen auch im Beginn einer konventionellen (10,1%) oder TNF-Inhibitor (7,5%) Kombinationstherapie und im Wechsel von einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor (6,3%). Die seltenen unter „Andere“ subsummierten Therapieänderungen erreichen zusammen einen Anteil von 9,4%.

Auf die in der Abbildung 2 aufgeführten Gruppen mit weniger als 10 erfassten Therapieumstellungen wird in diesem und den folgenden Abschnitten nicht näher eingegangen werden. Einzige Ausnahme bildet aufgrund des Stellenwertes in den aktuellen EULAR-Therapieempfehlungen der Austausch konventioneller DMARD gegeneinander.

4.4 Zusammenhang zwischen Therapieumstellungen und der Anzahl der vor Umstellung verabreichten DMARD

Der Mittelwert für die Anzahl der vor Umstellung verabreichten DMARD liegt bei 2,8 (N= 318, SD: 2,0) für alle 318 erfassten Therapiewechsel. Dabei findet sich erwartungsgemäß eine sehr unterschiedliche Verteilung in den einzelnen Gruppen.

DMARD naive Patienten (N=22) erhielten in 90,9% (N=20) der Fälle die Ersteinstellung auf ein konventionelles DMARD. Dabei wurde in 65% (N=13) der Fälle MTX, in 30% (N=6) Leflunomid und einmal Sulfasalazin als erstes DMARD gewählt. In den verbleibenden 2 Aktionen wurde zunächst ein Steroidbolus verabreicht. Einmal aufgrund der Ablehnung einer Basistherapie durch den Patienten, das zweitemal aufgrund eines geplanten Eingriffs.

Bei Therapie durch **ein einziges DMARD (N=83)** in der Vorgeschichte erfolgte in 30,1% (N=25) der Fälle die Einstellung auf eine Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD, in 6,0% (N=5) wurde auf ein anderes konventionelles DMARD gewechselt und in 6,0% (N= 5) der Fälle auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor. Die Entscheidung zum frühzeitigen Wechsel auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor erfolgte bei relativ hoher Krankheitsaktivität im DAS28 von durchschnittlich 5,9 (N= 5, SD: 1,2). In 15,7% (N=13) erfolgte der erneute Beginn einer Monotherapie mit einem konventionellen DMARD nach einer mindestens dreimonatigen Therapiepause, in 19,3% (N=16) wurde die Dosis der bestehenden Ersttherapie erhöht. In 3 (3,6%) Fällen erfolgte die Umstellung einer MTX-Ersttherapie auf subkutane Applikation, in 6% (N=5) erfolgte ein Steroidstoß und in 9,6% (N=8) Gelenkinjektionen. In 3 weiteren Fällen wurden nicht klassifizierbare Therapiemodifikationen gewählt.

Bei Vorbehandlung mit **2 verschiedenen DMARD (N=63)** in der Anamnese, bestanden die häufigsten Therapieänderungen in einer Dosiserhöhung der bestehenden Basistherapie (22,2%, N=14), gefolgt vom Wechsel einer konventionellen auf eine TNF α -Kombinationstherapie (15,9%, N=10), der Verabreichung eines Steroidbolus (15,9%, N=10) und Gelenkinjektionen (14,3%, N=9).

Waren zum Umstellungszeitpunkt Vortherapien mit **3 bis maximal 10 DMARD (N=150)** erfolgt, wurde am häufigsten mit einer der selten eingesetzten Therapien unter „Andere“ (18,7%, N=28), Steroidboli (16,7%, N=25), Gelenkinjektionen (15,3%, N=23) oder einer Basistherapiedosiserhöhung (14%, N=21) behandelt.

4.5 Steroidboli und Gelenkinjektionen als Ergänzung der Basistherapie

Bei 318 erfassten Therapieumstellungen erfolgte in 174 Fällen zum Umstellungszeitpunkt eine begleitende niedrig dosierte Prednisolontherapie mit im Mittel 6,7 mg/d (SD: 3,5)

Wie bereits auf Seite 27 ausgeführt, wurden 42 (13,2%) Fälle eines Steroidbolus und 40 (12,6%) Fälle von Gelenkinjektionen ohne begleitende Basistherapieumstellung erfasst.

Jedoch erfolgte in den 236 verbleibenden Fällen einer Basistherapieumstellung oder – Dosiserhöhung zum Teil auch eine begleitende Verabreichung von Steroidboli oder Gelenkinjektionen. In 69 (29,2%) von diesen 236 Fällen erfolgte die zusätzliche Verabreichung eines Steroidbolus mit durchschnittlich 107 mg (SD: 113,7) und in 28 (11,9%) Fällen von im Mittel 1,8 (SD: 8,8) Gelenkinjektionen.

Dabei zeigt sich eine relativ gleichmäßige prozentuale Verteilung der Häufigkeit zusätzlicher Steroidboli über die größeren Therapiegruppen, mit einer Tendenz zur Verabreichung deutlich niedrigerer Steroidmengen bei Beginn einer konventionellen Monotherapie oder einer Basistherapieerhöhung gegenüber den anderen Gruppen.

Tabelle 7, Verteilung verabreichter Steroidboli über Therapiegruppen $N \geq 10$

Therapieumstellung	Ngesamt	Anzahl Steroidboli	Durchschnittliche Höhe in mg
KonvDMARD zu KonvKomb	32	10 (31,3%)	139,5 (SD: 116,6)
KonvDMARD zu TNFKomb	24	6 (25,0%)	183,3 (SD: 188,2)
StartKonvDMARD	42	14 (33,3%)	63,57 (SD: 79,5)
DosiserhöhungDMARD	51	16 (31,4%)	40,6 (SD: 56,0)
KonvKomb zu TNFKomb	20	6 (30,0%)	213,33 (SD: 89,8)
Andere	30	11 (36,7%)	132,7 (SD: 112,6)

Der DAS28 vor Therapieumstellung betrug für Gruppen mit einem Steroidbolus zusätzlich zur Änderung der Basistherapie im Mittel 5,0 (N=69; SD: 1,0), bei Gruppen ohne Steroidbolus 4,3 (N=159; SD: 1,1). 3 Monate später hatten Gruppen mit initial zusätzlichem Steroidstoß im Mittel eine DAS28 Senkung um 1,8 (N=38; SD: 1,3) erfahren. Bei Gruppen ohne Steroidbolus war der DAS28 um durchschnittlich 1,5 (N=95; SD: 1,0) gefallen.

4.6 DAS28 bei Therapieumstellung

In der Regel erfolgten Therapieumstellungen in Phasen mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität. Im Durchschnitt des Gesamtkollektivs betrug der DAS28 zum Zeitpunkt der Therapieumstellung 4,3, mit einem Maximum von 7,5 und einem Minimum von 1,5. Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Abbildung).

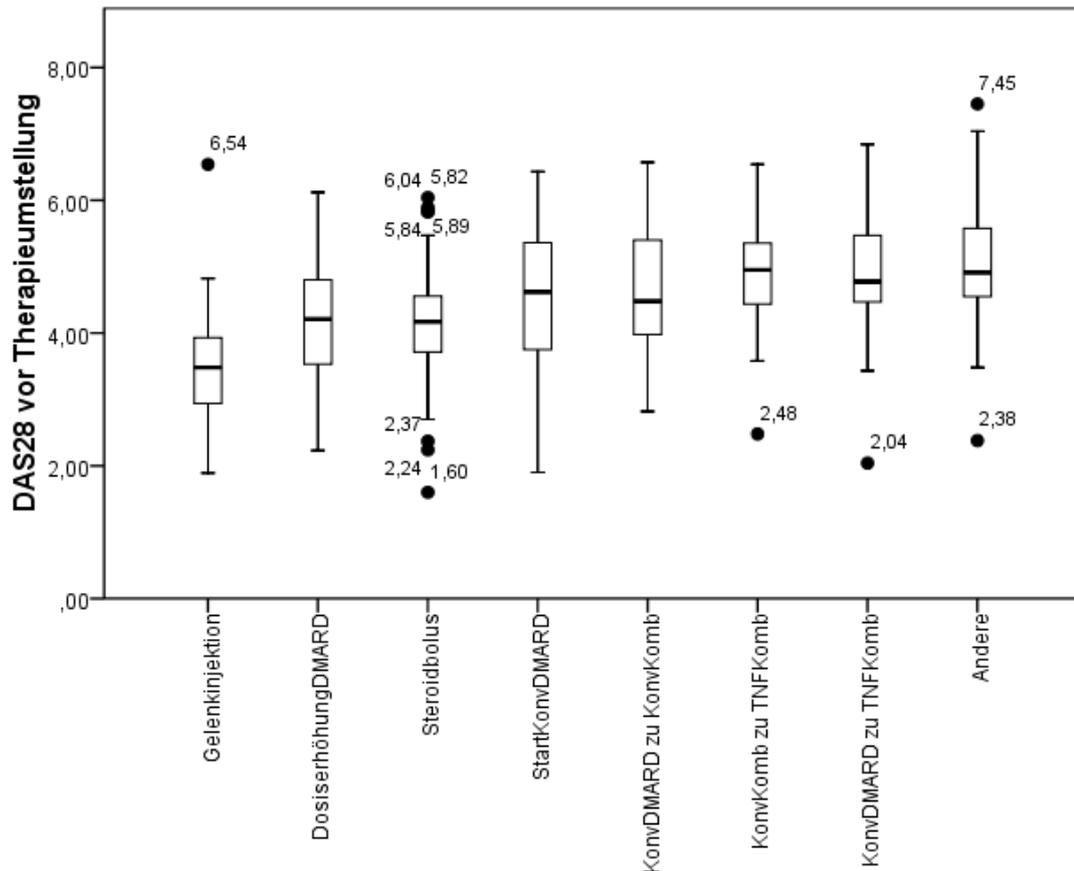


Abbildung 3, DAS28 vor Therapieumstellung in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

Aus Abbildung 3 wird ersichtlich, dass bei Patienten mit hohem DAS28 bei Therapieumstellung tendenziell bevorzugt TNF-Inhibitoren und Biologika eingesetzt wurden. Eine Tendenz zu hohen DAS28-Werten findet sich mit 5,1 (N=27; SD: 1,1) in der Gruppe „Andere“, gefolgt von „KonvDMARD zu TNFKomb“ mit 5,0 (N=24; SD: 1,1) und „KonvKomb zu TNFKomb“ mit 4,8 (N=19; SD: 0,9). Auch „StartKonvDMARD“ und „KonvDMARD zu KonvKomb“ liegen mit 4,6 (N=41; SD: 1,1) und 4,6 (N=32; SD: 0,9) oberhalb des errechneten Gesamtdurchschnitts.

Mit tendenziell niedrigeren DAS28 Werten sind Therapieänderungen assoziiert, die keinen direkten Wechsel des DMARD beinhalten, wie „Gelenkinjektion“ mit 3,5 (N= 39; SD: 0,9), „DosiserhöhungDMARD“ mit 4,1 (N=49; SD: 1,0) und „Steroidbolus“ mit 4,2 (N=39; SD: 1,0).

4.7 Vergleich der DAS28 Senkung zwischen den Therapiegruppen

Im Folgenden soll die DAS28 Senkung nach Therapieänderung zwischen allen Gruppen mit jeweils mindestens 10 Nachbeobachtungswerten verglichen werden. Dabei hat die Gegenüberstellung in erster Linie beschreibenden Charakter. Ein statistischer Vergleich der Therapieeffektivität einzelner Medikamentenklassen ist aufgrund der Verordnung an zum Teil sehr unterschiedlichen Patientengruppen nicht möglich.

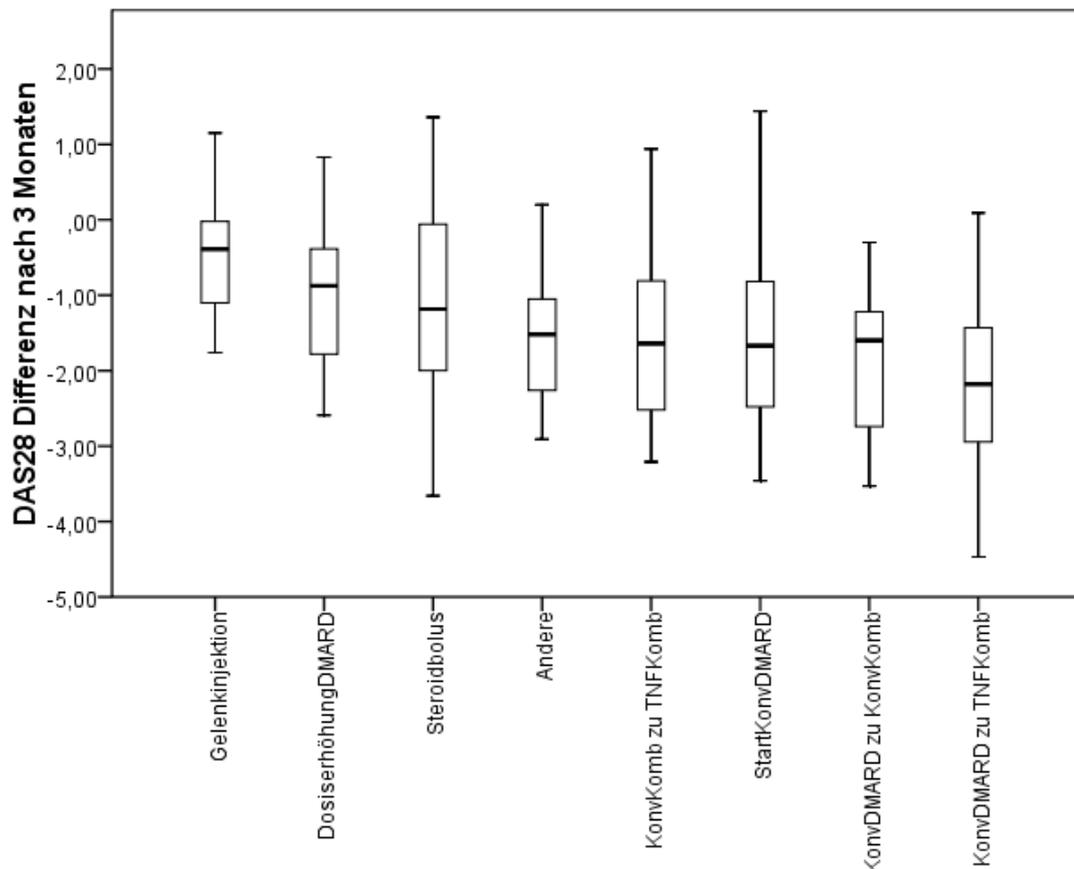


Abbildung 4, DAS28 Senkung nach 3 Monaten

3 Monate nach Therapieumstellung zeigte sich die im Durchschnitt stärkste DAS28 Senkung mit rund 2,3 (N= 20, SD: 1,2) nach Beginn einer Kombinationstherapie mit einem TNF-Inhibitor, gefolgt von 1,9 (N= 21, SD: 1,0) bei Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit einem konventionellen DMARD. Durch eine Therapie mit einem konventionellen DMARD wurde im Schnitt eine DAS28 Senkung um 1,6 (N= 22, SD: 1,1) und durch die unter „Andere“ summierten Therapieformen um 1,5 (N= 13, SD: 0,9) erzielt. Die Umstellung von einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor ging mit einer DAS28 Senkung um durchschnittlich 1,6 (N= 13, SD: 1,3) einher, währende Steroidboli den DAS28 um 1,1 (N= 22, SD: 1,3), Basistherapiedosiserhöhungen um 1,0 (N= 24, SD: 1,0) und Gelenkinjektionen um 0,5 (N= 22, SD: 0,8) senkten. Gemittelt über

sämtliche Gruppen mit Therapieumstellung zeigte sich eine DAS28 Reduktion um 1,4 (N= 177, SD: 1,2)

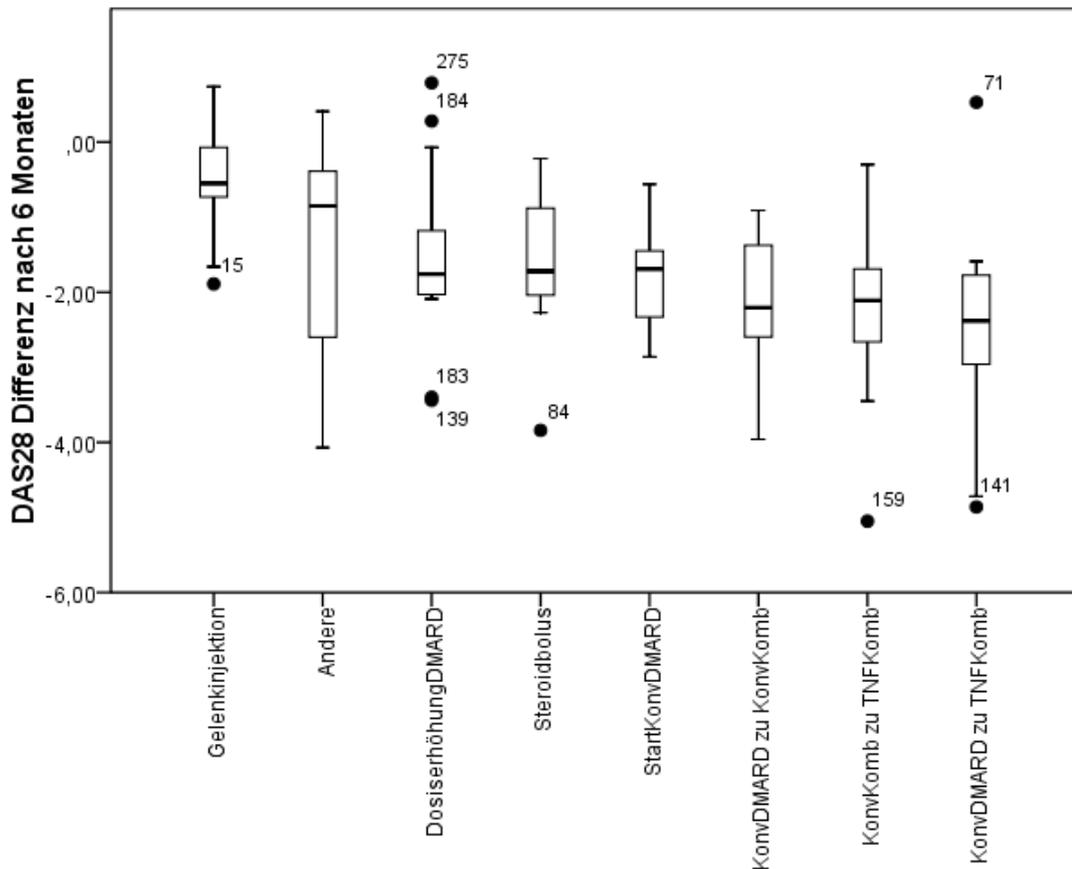


Abbildung 5, DAS28 Senkung nach 6 Monaten

6 Monate nach Therapieumstellung war die stärkste Senkung mit 2,4 (N= 15, SD: 1,3) bei Beginn einer Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor zu beobachten, gefolgt vom Austausch einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD gegen eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor mit 2,2 (N= 13, SD: 1,2) und dem Beginn einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD mit 2,1 (N= 12, SD: 0,9). Eine neu begonnene Monotherapie mit einem konventionellen DMARD führte zu einer DAS28 Reduktion um rund 1,8 (N= 14, SD: 0,7), Steroidboli um 1,6 (N= 14, SD: 0,9), Basistherapie-dosiserhöhungen um 1,5 (N= 16, SD: 1,1) und Gelenkinjektionen um 0,5 (N= 19, SD: 0,7). Über sämtliche Gruppen gemittelt zeigte sich eine DAS28 Senkung um 1,6 (N= 127, SD: 1,2).

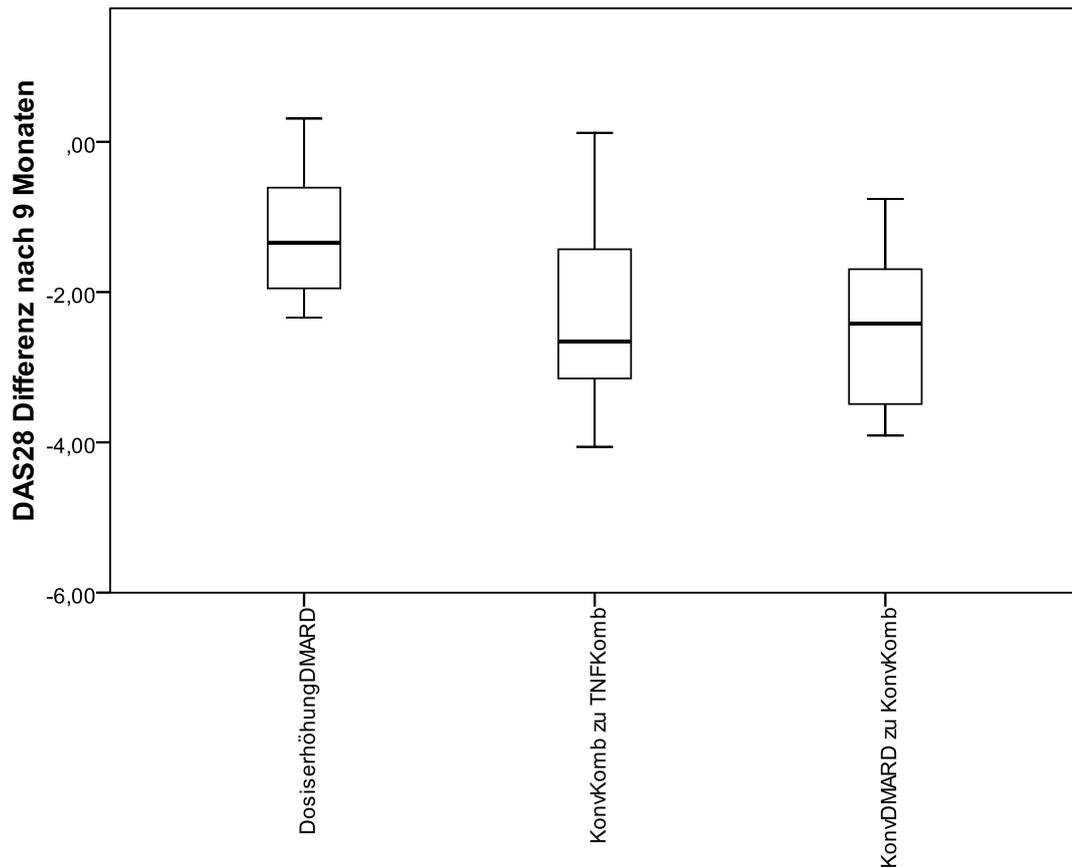


Abbildung 6, DAS28 Senkung nach 9 Monaten

Nach 9 Monaten lagen nur noch für 3 Gruppen je mindestens 10 Nachbeobachtungswerte vor. Die durchschnittlich größte DAS28 Reduktion erzielte der Beginn einer konventionellen Kombinationstherapie mit 2,5 (N= 11, SD: 1,1), gefolgt vom Austausch einer konventionellen Kombinationstherapie gegen ein Kombination mit einem TNF-Inhibitor mit 2,4 (N= 10, SD: 1,2). Im Rahmen einer Basistherapiedosiserhöhung fiel die Senkung mit 1,3 (N= 14, SD: 0,8) geringer aus. Das durchschnittliche Mittel aller Gruppen lag bei einer Senkung um 2,1 (N= 69, SD: 1,4).

Ein Jahr nach Therapieumstellung lag die durchschnittliche DAS28 Senkung bei 2,0 (N= 50, SD: 1,5). Dabei lag die Reduktion in der einzigen Therapiegruppe mit der erforderlichen Fallzahl „KonvKomb zu TNFKomb“ bei 2,5 (N= 10, SD: 1,5).

Nach 2 Jahren lag die DAS28 Reduktion insgesamt im Mittel bei 2,4 (N= 21, SD: 1,4), bei einer Fallzahl in den einzelnen Gruppen von maximal N=4.

4.8 Patienten ohne auswertbare Therapieumstellung

Unter den 189 betrachteten Ambulanzpatienten, befinden sich 43, bei denen im genannten Beobachtungszeitraum keine auswertbare Therapieumstellung erfolgte. Gründe dafür liegen zum einen in fehlenden Ausgangswerten, weil Therapien vor oder zwischen den Ambulanzterminen begonnen wurden, zum anderen befinden sich darunter auch Patienten mit einer unter Basistherapie langjährig stabilen oder nicht mehr aktiven RA.

Bei diesen Patienten wurde die Art der jeweils letzten erfolgten Basistherapie, sowie das Datum des Therapiebeginns und die Therapiedauer erfasst.

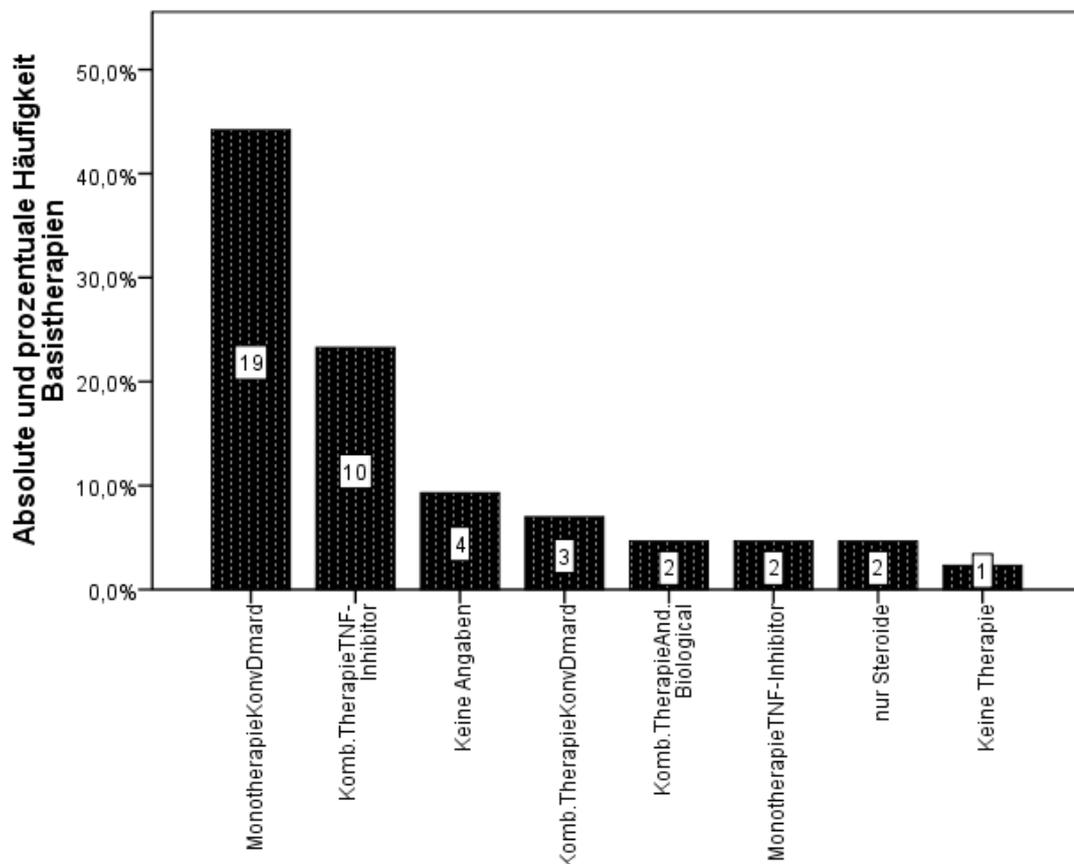


Abbildung 7, Letzte Basistherapie bei Patienten ohne erfasste Therapieumstellung

4 Patienten mit fehlenden Angaben bezüglich der Basistherapie waren nur einmalig in der Ambulanz vorstellig geworden. Ein Patient hatte sich aus persönlichen Gründen gegen eine empfohlene Basistherapie entschieden.

Im Mittel konnte die Therapie über einen Zeitraum von mindestens 54,9 (N=35; SD: 62,6) Monaten verfolgt werden, wobei 31 Therapien noch über das Beobachtungsende hinaus weitergeführt wurden. Bei 11 Patienten war der letzte Therapiestatus unbekannt da keine Vorstellung in der Ambulanz mehr erfolgt war und bei einem Patienten trotz Absetzen der

letzten Basistherapie keine Informationen über das weitere Therapieregime vorlagen. Dabei waren 74,4% (N=32) der Patienten weiblich und 25,6% (N=11) männlich, 82,4% (N=28) seropositiv und 17,6% (N=6) seronegativ.

Am häufigsten erhielten die Patienten eine Monotherapie mit MTX (20,9%; N=9) oder Leflunomid (23,3%, N=10).

4.9 Häufigkeitsverteilung verschiedener DMARD in den Therapiegruppen

In den folgenden Abschnitten werden nur Gruppen mit einer Größe von mindestens zehn Fällen betrachtet.

4.9.1 StartKonvDMARD

Bei 38 der Ambulanzpatienten erfolgte in 42 Fällen die Ersteinstellung auf ein konventionelles DMARD oder der Beginn nach einer mindestens dreimonatigen Therapiepause. Davon wurde in 25 (59,5%) Fällen MTX, in 15 (35,7%) Leflunomid und in je einem (2,4%) Fall Azathioprin oder Sulfasalazin verschrieben.

In 47,6% (N=20) der Fälle war keine Vortherapie erfolgt und in 31,0% (N=13) anamnestisch bisher ein einziges anderes DMARD eingenommen worden. In 37,8 % (N=14) der Fälle mit diesbezüglichen Angaben erfolgte die Therapie noch im Jahr der Diagnosestellung, in 10,8% (N=4) im darauffolgenden Jahr, die anderen 51,4% (N= 19 in den Jahren 2 bis 42 nach Diagnosestellung.

Dabei waren bei Einstellung auf MTX im Mittel zuvor 0,8 (N=25; SD: 1,1) andere DMARD eingenommen worden, bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 5,1 (N=22; SD: 8,6) Jahren. Bei Einstellung auf Leflunomid betrug die Erkrankungsdauer im Mittel 12,4 (N=13; SD: 15,2) Jahre, bei durchschnittlich 1,7 (N=15; SD: 2,4) verschiedenen Vortherapien in der Anamnese.

4.9.2 KonvDMARD zu KonvDMARD

Von den 9 Patienten, bei denen ein Austausch einer Monotherapie mit einem konventionellen DMARD gegen ein anderes durchgeführt wurde, erhielten 5 (55,6%) eine Einstellung auf MTX, 3 (33,3%) auf Leflunomid und einer (11,1%) auf Sulfasalazin.

4.9.3 KonvDMARD zu KonvKomb

Bei 31 Patienten erfolgte in 32 Fällen die Einstellung auf eine Kombinationstherapie aus konventionellen DMARD. Dabei wurde in 53,1% (N=17) der Fälle eine Kombination aus MTX und Leflunomid verabreicht, in 28,1% (N=9) MTX mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, in 12,5% (N=4) Leflunomid und Sulfasalazin, sowie je einmal (3,1%) MTX plus Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin.

4.9.4 DosiserhöhungDMARD

Insgesamt wurden 51 Fälle einer Basistherapieerhöhung bei 41 Patienten erfasst. Davon entfielen 34 (66,7%) auf eine Dosiserhöhung von MTX, 5 (9,8%) auf Infliximab, 6 (11,8%) auf Leflunomid und 2 (3,9%) auf Etanercept, sowie jeweils ein Fall (2,0%) auf Sulfasalazin, MTX plus Sulfasalazin, MTX plus Leflunomid und MTX plus Etanercept.

Im Durchschnitt erfolgte dabei eine Erhöhung der MTXdosierung um 5 mg (N=27, SD: 1,6, MIN: 2,5, MAX: 10,0).

4.9.5 Steroidbolus

In insgesamt 42 Fällen wurde bei 38 verschiedenen Patienten ein Steroidbolus ohne begleitende Änderung der Basistherapie verabreicht. Die Höhe des Steroidbolus betrug im Mittel 36,95 mg (N= 41; MIN: 20; MAX: 250), bei einem Fall ist die Dosierung unbekannt.

Im Durchschnitt konnte der DAS28 nach 3 Monaten um 1,1 (N= 22, SD: 1,3) und nach 6 Monaten um 1,6 (N= 14, SD: 0,9) gesenkt werden.

Dabei erfolgte in 5 Fällen zusätzlich eine Verabreichung von im Mittel 1,6 (SD: 0,9) Gelenkinjektionen.

4.9.6 KonvDMARD zu TNFKomb

Der Beginn einer Kombinationstherapie aus konventionellem DMARD und TNF α -Inhibitor nach vorheriger konventioneller Monotherapie wurde insgesamt 24 mal bei 21 verschiedenen Patienten erfasst, mit einem DAS28 von durchschnittlich 4,9 (N= 24, SD: 1,1) bei Therapieumstellung.

In 11 (45,8%) Fällen wurde auf eine Kombinationstherapie aus MTX und Adalimumab, in 5 (20,8%) auf Leflunomid plus Etanercept, in 5 (20,8%) auf MTX plus Etanercept und in 3 (12,5%) auf Leflunomid plus Adalimumab eingestellt.

4.9.7 Gelenkinjektion

Insgesamt wurden bei 34 Patienten 40 Fälle von Gelenkinjektionen mit mindestens einem Jahr Abstand zur letzten Basistherapieumstellung und 6 Monaten zum letzten Steroidbolus erfasst. Dabei erfolgte in 62,5% (N= 25) der Fälle die Injektion in ein einzelnes Gelenk, in 22,5% (N= 9) in 2 und in je 7,5% (N= 3) in 3 und 4 Gelenke.

Dabei erfolgten in den folgenden 3 Monaten in 6 Fällen im Mittel 1,3 (SD: 0,5) erneute Gelenkinjektionen. Zwischen dem 3 und 6 Monat nach der ersten Gelenkinjektion erfolgten in 7 Fällen durchschnittlich 1,4 (SD: 0,8) erneute Gelenkinjektionen.

Mittels dieser Injektionen konnte eine Reduktion der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke erzielt werden. Bei durchschnittlich 2,3 (N= 40, SD: 2,6) geschwollenen Gelenken zum Umstellungszeitpunkt zeigte sich nach 3 Monaten eine Reduktion auf im Mittel 1,0 (N= 23, SD: 1,6) und nach 6 Monaten auf durchschnittlich 1,0 (N= 20, SD: 1,2) geschwollene Gelenke. Auch bei der Anzahl der schmerzhaften Gelenke ist mit einer Reduktion von 2,1 (N= 40, SD: 2,4) auf 1,2 (N= 23, SD: 1,7) nach 3 Monaten und auf 0,8 (N= 20, SD: 1,1) nach 6 Monaten eine Tendenz zur Verbesserung des Gelenkstatus erkennbar.

4.9.8 KonvKomb zu TNFKomb

Der Wechsel von einer konventionellen auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor wurde je einmal bei 20 verschiedenen Patienten erfasst. Dabei betrug der DAS28 zum Umstellungszeitpunkt im Mittel 4,8 (N= 19, SD: 0,9).

Dabei erfolgte bei 9 (45%) Patienten die Umstellung auf MTX und Adalimumab, bei 8 (40%) auf MTX und Etanercept, bei 2 (10%) auf Etanercept und Leflunomid und bei einem Patienten (5%) auf MTX plus Infliximab.

4.10 Ergebnisse des Funktionsfragebogen Hannover

Zeitgleich mit der Erhebung des DAS28 wurde zur Beurteilung des Funktionsstatus bei der Mehrzahl der Patienten auch der FFbH erfasst. Dabei wurden bei Therapieumstellung im Mittel 24,3 (N= 248; SD: 10,8) Punkte, nach 3 Monaten 25,4 (N= 154; SD: 9,8), nach 6 Monaten 25,5 (N= 118; SD: 10,3), nach 9 Monaten 26,5 (N= 71; SD: 10,4), nach 12 Monaten 26,6 (N= 50; SD: 9,4) und nach 24 Monaten 27,9 (N= 21; SD: 19,5) Punkte erreicht.

Betrachtet man den FFbH zum Therapieumstellungszeitpunkt in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits in der Ambulanz erfolgten Umstellungen zeigt sich ein konstanter Funktionsstatus.

Bei Auswertung in Abhängigkeit von der Anzahl insgesamt zuvor eingenommener DMARD fällt auf, dass Patienten nach vielen Vortherapien einen schlechteren Funktionsstatus aufweisen.

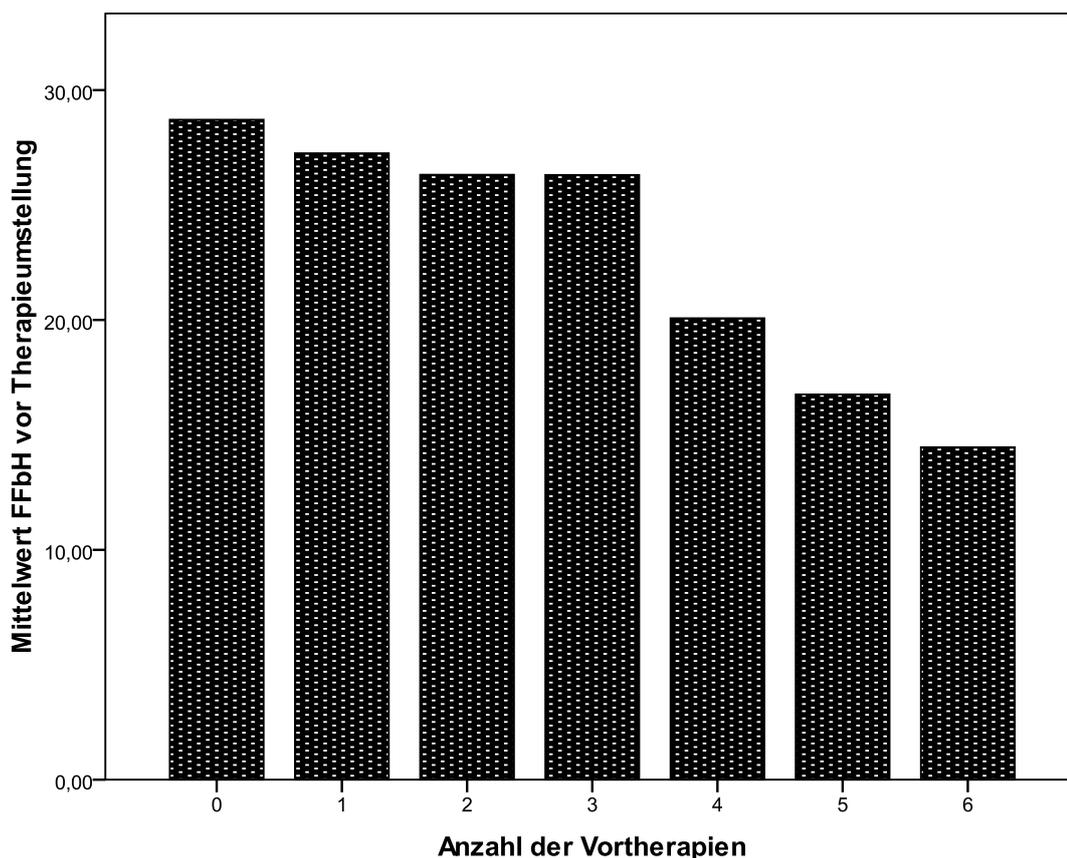


Abbildung 8, FFbH vor Therapieumstellung nach Anzahl der Vortherapien

4.11 DAS28 bei Therapieumstellung in Abhängigkeit von der erfolgten Umstellung und möglicher Einflussfaktoren

Der Zusammenhang zwischen der Höhe des DAS28 bei Therapieumstellung und möglichen Einflussfaktoren (Serostatus, Geschlecht, Anzahl der Vortherapien, Erkrankungsdauer, Alter), sowie der gewählten Therapieform wurde mittels Linearer Regression untersucht. Um zu kleine Gruppengrößen zu vermeiden, wurden dafür nur die 6 Therapiegruppen mit mindestens 15 Werten in der Verlaufsbeobachtung nach 3 Monaten in die Auswertung aufgenommen. Alle anderen Therapieumstellungen wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. (Tabelle 8)

Tabelle 8, Mittlerer DAS28 bei Therapieumstellung

Therapiegruppen	Mittelwert	N	SD
KonvDMARD zu KonvKomb	4,6	32	0,9
KonvDMARD zu TNFKomb	4,9	24	1,1
StartKonvDMARD	4,6	41	1,1
DosiserhöhungDMARD	4,1	49	1,0
Steroidbolus	4,2	39	1,0
Gelenkinjektion	3,5	39	0,9
Alle Anderen Gruppen	4,5	82	1,2
Insgesamt	4,3	306	1,1

Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen DAS28 vor Therapieumstellung und Serostatus, Geschlecht, Anzahl der zuvor verabreichten DMARD und der Erkrankungsdauer. Ein signifikanter Einfluss wurde mit einem um 0,01 ($p=0,03$) höherem DAS28 pro Lebensjahr für das Alter ermittelt.

Bezüglich der gewählten Therapie zeigte sich ein um 0,7 ($p\leq 0,001$) signifikant niedrigerer DAS28, wenn kein Steroidstoß verabreicht wurde.

Bei Vergleich der Therapiegruppen zeigten der Beginn einer konventionellen Kombinations- oder Monotherapie sowie die Zusammenfassung aller kleineren Therapiegruppen gegenüber der Einstellung auf eine Kombinationstherapie mit TNF α -Inhibitor keine signifikanten Unterschiede im DAS28 vor Therapieumstellung. Alle anderen Gruppen zeigten verglichen mit der TNF α -Kombinationstherapie einen signifikant niedrigeren DAS28. Dabei war der DAS28 bei Dosiserhöhung der Basistherapie um 0,9 ($p\leq 0,001$), bei isolierter Verabreichung eines Steroidbolus um 1,2 ($p\leq 0,001$) und bei einer reinen Gelenkinjektion um 1,2 ($p\leq 0,001$) niedriger.

4.12 DAS28 Senkung nach 3 Monaten in Abhängigkeit von der erfolgten Therapieumstellung und möglicher Einflussfaktoren

Analog zur Betrachtung des DAS28 vor Therapieänderung wurde der Zusammenhang zwischen der nach 3 Monaten beobachteten DAS28 Senkung und der gewählten Therapieumstellung, sowie möglichen Einflussfaktoren (Serostatus, Geschlecht, Anzahl der Vortherapien, Erkrankungsdauer, Alter, Prednisolonstoßgabe, DAS28 bei Therapieumstellung) untersucht. Die Therapiegruppen wurden dabei analog zu Abschnitt 4.11 zusammengefasst.

Tabelle 9, Mittlere DAS28 Senkung nach 3 Monaten

Therapiegruppen	Mittelwert	N	SD
KonvDMARD zu KonvKomb	-1,9	21	1,0
KonvDMARD zu TNFKomb	-2,3	20	1,2
StartKonvDMARD	-1,6	22	1,1
DosiserhöhungDMARD	-1,0	24	1,0
Steroidbolus	-1,1	22	1,3
Gelenkinjektion	-0,5	22	0,8
Alle Anderen Gruppen	-1,4	46	1,0
Insgesamt	-1,4	177	1,2

Mittels Linearer Regression wurde die Wirkung der oben aufgeführten Einflussfaktoren auf die DAS28-Senkung ermittelt.

Dabei zeigte sich weder für den Serostatus, noch für Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, verabreichte Prednisolonstöße und die Anzahl der zuvor verabreichten DMARD ein signifikanter Zusammenhang zur beobachteten DAS28 Senkung 3 Monate nach Therapieumstellung. Hoch signifikant ($p \leq 0,001$) zeigte sich der Einfluss des DAS28 vor Therapieumstellung, wobei eine um 1,0 höherer DAS28 zum Umstellungszeitpunkt mit einer um 0,5 stärkeren DAS28 Senkung nach 3 Monaten assoziiert war.

Gleichzeitig konnte die Differenz in der DAS28 Senkung zwischen den verschiedenen Therapiegruppen und einer Referenzvariable, adjustiert nach den oben aufgeführten Einflussfaktoren, ermittelt werden. Als Referenzvariable wurde die Gruppe „KonvDMARD zu TNFKomb“ gewählt, da hier im Mittelwert tendenziell die stärkste DAS Senkung auftrat.

Im Vergleich mit der Referenzvariable zeigte der Beginn einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD dabei zwar eine Tendenz zu einer um 0,4 geringeren DAS28 Senkung, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,27$). Alle anderen untersuchten Gruppen zeigten im Vergleich mit der TNF-Kombination eine statistisch signifikant geringere DAS28 Reduktion nach 3 Monaten:

Der Beginn einer konventionellen Monotherapie zeigte eine um 0,8 ($p=0,02$), die Basistherapie-Dosiserhöhung eine um 0,9 ($p=0,01$), isolierte Steroidboli eine um 0,9 ($p=0,01$), Gelenkinjektionen eine um 1,0 ($p \leq 0,001$) und alle anderen Gruppen eine um 0,8 ($p \leq 0,001$) kleinere DAS28 Differenz.

4.13 DAS28 Senkung nach 6 Monaten in Abhängigkeit von der erfolgten Therapieumstellung und möglicher Einflussfaktoren

Bei Auswertung der DAS28 Senkung nach 6 Monaten analog zum vorhergehenden Abschnitt ergeben sich zunächst die in Tabelle 10 aufgeführten Mittelwerte der DAS28 Differenz.

Tabelle 10, Mittlere DAS28 Senkung nach 6 Monaten

Therapiegruppen	Mittelwert	N	SD
KonvDMARD zu KonvKomb	-2,1	12	0,9
KonvDMARD zu TNFKomb	-2,4	15	1,3
StartKonvDMARD	-1,8	14	0,7
DosiserhöhungDMARD	-1,5	16	1,1
Steroidbolus	-1,6	14	0,9
Gelenkinjektion	-0,5	19	0,7
Alle Anderen Gruppen	-1,6	37	1,4
Insgesamt	-1,6	127	1,2

Auch nach 6 Monaten zeigte sich bei Auswertung mittels Linearer Regression kein signifikanter Unterschied in der DAS28 Senkung in Abhängigkeit von Serostatus, Geschlecht, Anzahl der Vortherapien und Erkrankungsdauer. Ein geringer Effekt des Lebensalters mit einer um 0,02 ($p=0,01$) gering niedrigeren DAS28 Senkung pro zusätzlichem Jahr zeigte sich signifikant, ebenso wie eine um 0,7 ($p\leq 0,001$) stärkere DAS28 Senkung pro Erhöhung des DAS28 bei Therapieumstellung um 1,0. Die Verabreichung eines Steroidbolus einzeln oder zusätzlich zur Basistherapieumstellung zeigte keinen signifikanten Effekt auf die DAS28 Senkung.

Bei Vergleich der anderen Therapiegruppen mit dem Beginn einer TNF α -Inhibitor Kombinationstherapie bestand weiterhin kein signifikanter Unterschied in der DAS28 Senkung gegenüber einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD. Auch der Vergleich mit einer Dosiserhöhung der Basistherapie verfehlte jetzt bei einer tendenziell um 0,6 ($p=0,06$) geringeren DAS28 Senkung knapp das Signifikanzniveau. Die restlichen Gruppen zeigten jeweils eine signifikant geringere DAS28 Senkung um 1,0 ($p=0,01$) bei Beginn einer konventionellen Monotherapie, 0,9 ($p=0,03$) bei Verabreichung eines isolierten Steroidbolus, 0,8 ($p=0,02$) bei Gelenkinjektionen und 0,7 ($p=0,01$) bei den zu einer Gruppe zusammengefassten Therapien.

Auf eine weitere Auswertung des DAS28 zu späteren Nachbeobachtungszeitpunkten wurde aufgrund der zu kleinen Gruppengrößen verzichtet.

4.14 Remissionsraten

Ausgehend von einer Definition der Remission als DAS28 < 2,6 ergaben sich im untersuchten Patientenkollektiv folgende Remissionsraten (siehe Tabelle X).

Dabei sind die vorliegenden Daten methodisch bedingt nur eingeschränkt interpretierbar, was in der Diskussion noch näher erörtert werden soll.

Tabelle 11, Remissionsraten nach Therapieumstellung

		N	Prozent	Gültige Prozente
Remissionsrate vor Therapieumstellung				
Gültig	Keine Remission	282	88,7	92,2
	Remission	24	7,5	7,8
	Gesamt	306	96,2	100,0
Fehlende Werte		12	3,8	
Gesamt		318	100,0	
Remissionsrate nach 3 Monaten				
Gültig	Keine Remission	116	36,5	63,0
	Remission	68	21,4	37,0
	Gesamt	184	57,9	100,0
Fehlende Werte		134	42,1	
Gesamt		318	100,0	
Remissionsrate nach 6 Monaten				
Gültig	Keine Remission	63	19,8	48,1
	Remission	68	21,4	51,9
	Gesamt	131	41,2	100,0
Fehlende Werte		187	58,8	
Gesamt		318	100,0	
Remissionsrate nach 9 Monaten				
Gültig	Keine Remission	31	9,7	42,5
	Remission	42	13,2	57,5
	Gesamt	73	23,0	100,0
Fehlende Werte		245	77,0	
Gesamt		318	100,0	
Remissionsrate nach 12 Monaten				
Gültig	Keine Remission	22	6,9	42,3
	Remission	30	9,4	57,7
	Gesamt	52	16,4	100,0
Fehlende Werte		266	83,6	
Gesamt		318	100,0	
Remissionsrate nach 24 Monaten				
Gültig	Keine Remission	7	2,2	31,8
	Remission	15	4,7	68,2
	Gesamt	22	6,9	100,0
Fehlende Werte		296	93,1	
Gesamt		318	100,0	

Bei Therapieumstellung zeigten 88,7% der Fälle DAS28 Werte von größer oder gleich 2,6, nur 7,5% befanden sich mit einem DAS28 kleiner 2,6 in Remission. Die Fälle mit Remission zum Umstellungszeitpunkt erhielten am häufigsten Gelenkinjektionen (25%, N=6), aber zum

Beispiel auch Steroidboli (12,5%, N=3), Dosiserhöhungen der Basistherapie (16,7%, N=4) oder den Wechsel zwischen verschiedenen Kombinationstherapien mit TNF-Inhibitoren (12,5%, N=3).

Von 318 Therapieumstellungen, blieben in der Nachbeobachtung nach 3 Monaten 116 (36,5%), nach 6 Monaten 63 (19,8%), nach 9 Monaten 31 (9,7%), nach 12 Monaten 22 (6,9%) und nach 24 Monaten 7 (2,2%) trotz Nichterreichen der Remission ohne Intervention. In allen anderen Fällen befand sich der Patient entweder in Remission, hatte eine erneute therapeutische Intervention erfahren oder aus verschiedenen Gründen Kontrolltermine nicht wahrgenommen.

Tabelle 12, Patienten mit aktiver Erkrankung nach Therapiegruppen

	Nges	Prozent ohne Remission					
		vor Therapieumstellung	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 9 Monaten	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten
KonvDMARD zu KonvKomb	32	100% (N=32)	28,1% (N=9)	9,4% (N=3)	6,3% (N=2)	6,3% (N=2)	6,3% (N=2)
KonvDMARD zu TNFKomb	24	95,8% (N=23)	33,3% (N=8)	16,7% (N=4)	12,5% (N=3)	12,5% (N=3)	16,7% (N=4)
StartKonv DMARD	42	92,9% (N=39)	40,5% (N=17)	26,2% (N=11)	9,5% (N=4)	9,5% (N=4)	2,4% (N=1)
Dosiserhöhung DMARD	51	88,2% (N=45)	29,4% (N=15)	13,7% (N=7)	13,7% (N=7)	7,8% (N=4)	3,9% (N=2)
Steroidbolus	42	85,7% (N=36)	35,7% (N=15)	21,4% (N=9)	-	-	-
Gelenkinjektion	40	82,5% (N=33)	42,5% (N=17)	15,0% (N=6)	-	-	-
Alle Anderen Gruppen	87	85,1% (N=74)	40,2% (N=35)	26,4% (N=23)	17,2% (N=15)	10,3% (N=9)	4,6% (N=4)

(N=Anzahl der Fälle ohne Remission; Nges=Gesamtanzahl erfasster Fälle mit/ohne Remission + fehlende Werte)

Betrachtet man die Verteilung der Fälle mit Therapieversagen in den Gruppen, so fällt auf, dass bei Beginn einer konventionellen Monotherapie nach 6 Monaten tendenziell noch vermehrt Fälle ohne Remission vorhanden waren. Hier scheint in der Praxis eine spätere Therapieeskalation üblich zu sein als in den Leitlinien der DGRh und EULAR empfohlen. In diesen war nach spätestens 3 bzw. 6 Monaten ohne Remission eine Therapieumstellung vorgesehen, die in unserem Patientengut tendenziell eher nach 9 Monaten stattgefunden zu haben scheint.

Tabelle 13, Patienten mit Remission nach Therapiegruppen

	Nges	Prozent in Remission					
		vor Therapie- umstellung	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 9 Monaten	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten
KonvDMARD zu KonvKomb	32	0,0% (N=0)	37,5% (N=12)	28,1% (N=9)	28,1% (N=9)	12,5% (N=4)	6,3% (N=2)
KonvDMARD zu TNFKomb	24	4,2% (N=1)	50% (N=12)	45,8% (N=11)	20,8% (N=5)	12,5% (N=3)	16,7% (N=4)
StartKonv DMARD	42	4,8% (N=2)	14,3% (N=6)	9,5% (N=4)	14,3% (N=6)	11,9% (N=5)	4,8% (N=2)
Dosiserhöhung DMARD	51	7,8% (N=4)	21,6% (N=11)	17,6% (N=9)	17,6% (N=9)	9,8% (N=5)	2,0% (N=1)
Steroidbolus	42	7,1% (N=3)	19,0% (N=8)	11,9% (N=5)	-	-	-
Gelenkinjektion	40	15,0% (N=6)	12,5% (N=5)	35,0% (N=14)	-	-	-
Alle Anderen Gruppen	87	9,2% (N=8)	16,1% (N=14)	18,4% (N=16)	14,9% (N=13)	14,9% (N=13)	6,9% (N=6)

(N=Anzahl der Fälle in Remission; Nges=Gesamtanzahl erfasster Fälle mit/ohne Remission + fehlende Werte)

Bei den Fällen mit einer DAS28-Remission in der Nachbeobachtung, finden sich die tendenziell höchsten Remissionsraten beim Start einer Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitoren oder mehreren konventionellen Basistherapeutika. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte, bei denen der Remissionsstatus unklar bleiben muss, besteht jedoch ein Risiko für mögliches Confounding, so dass die Interpretation dieser Werte nur zurückhaltend erfolgen kann.

5 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, den Einfluss der in der täglichen klinischen Versorgung gewählten Therapiestrategien auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit RA zu untersuchen. Der retrospektive Charakter der Auswertung bedingt ein sehr heterogenes Patientengut, in welchem die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Therapiegruppen nicht zufällig, sondern nach individuellen Entscheidungen erfolgte. Daher lassen die Daten keinen direkten Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Medikamente und Substanzklassen zu. Es ist aber möglich, die Auswirkungen der in der klinischen Praxis üblichen Therapiestrategien auf Parameter des Therapieerfolges in einem gemischten Patientengut und dessen Krankheitsaktivität zu untersuchen. Dabei wird die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse durch die Mehrfacherfassung einzelner Patienten mit mehreren Therapieumstellungen und der gelegentlich gleichzeitigen Verabreichung von Steroidboli oder Gelenkinjektionen erschwert. Zusätzlich erfolgte die Gabe der Basistherapie zum Teil aufgrund von Operationen, Infektionen oder Complianceproblemen diskontinuierlich. Auch sind bei einer Analyse von Ambulanzakten Dokumentationsfehler nie auszuschließen. Vor allem bezüglich des Erstdiagnosedatums und der vor der ersten Ambulanzvorstellung erfolgten Therapien und Gelenkoperationen sind fehlerhafte Angaben möglich. Die Daten sind daher nur unter Vorbehalt interpretierbar. Problematisch zeigte sich auch, dass Patienten teilweise nicht zu vereinbarten Terminen erschienen oder den Arzt wechselten, so dass keine Daten für die spätere Auswertung erhoben werden konnten.

Das verwendete Patientenkollektiv zeigte eine lange mittlere Erkrankungsdauer mit 8,8 Jahren zum Umstellungszeitpunkt und Vortherapien mit durchschnittlich 2,8 verschiedenen DMARD. Mögliche Gründe liegen wohl vor allem am universitären Standort als Sammelbecken für schwer therapiebare Patienten mit langem Krankheitsverlauf, bei denen in der Vergangenheit bereits Basistherapieeinstellungen durch niedergelassene Kollegen erfolgt sind.

Häufig fand sich ein therapeutisches Vorgehen, das den Therapieempfehlungen der EULAR von 2010 ähnelt. Dabei wird in Abwesenheit ungünstiger Prognosefaktoren nach 3 bis 6 Monaten bei Versagen der Erstlinientherapie mit MTX der Wechsel auf ein anderes konventionelles DMARD empfohlen. Bei ungünstiger Prognose wird von der EULAR nach Versagen des ersten konventionellen DMARD auch die Einstellung auf eine Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitoren in Betracht gezogen. (Smolen et al., 2010b) Von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hingegen wird 12 Wochen nach Versagen der MTX-Therapie die Ergänzung eines zweiten konventionellen DMARD empfohlen und entspricht damit eher der in unserem Patientengut gängigen Praxis. (Krüger et al., 2012)

Auch bei den untersuchten Ambulanzpatienten war bei Neueinstellung auf ein konventionelles DMARD MTX die am häufigsten eingesetzte Therapie, gefolgt von Leflunomid. Dabei wiesen mit MTX behandelte Patienten passend zur Empfehlung zum Einsatz als Erstlinientherapie tendenziell weniger Vortherapien auf, als jene mit Leflunomid. Die Empfehlungen zum bevorzugten Einsatz von MTX begründen sich mit einem nach langjährigen Erfahrungen günstigem Sicherheitsprofil bei größerer Effektivität in der Krankheitskontrolle, verglichen mit anderen konventionellen DMARD. (Pincus et al., 2003; Gaujoux-Viala et al., 2010) Allerdings konnte im Gegensatz dazu eine Übersichtsarbeit im Vergleich zwischen MTX, Leflunomid und Sulfasalazin keine eindeutige Überlegenheit einer der Monotherapien beweisen. (Übersicht in: Donahue et al., 2008) Bei der von uns untersuchten Patientenpopulation zeigte sich eine DAS28-Senkung um 1,5 (N=14; SD: 1,2) unter Beginn einer MTX-Monotherapie. Ein direkter Vergleich zwischen den verschiedenen Monotherapien erschien aufgrund zu kleiner Gruppengrößen nicht sinnvoll.

Erfolgte eine Therapieeskalation durch Hinzufügen eines zweiten konventionellen DMARD, wurde am häufigsten eine Kombination von MTX und Leflunomid gewählt. Unter diesem Vorgehen hatte sich in Studien ein signifikant besseres ACR20-Ansprechen gezeigt als unter Fortführung der MTX Monotherapie. (Kremer et al., 2002) Auch bei unseren Ambulanzpatienten zeigte sich mit einer DAS28-Reduktion um 2,2 (N=13; SD: 1,0) unter Erweiterung auf ein Leflunomid-MTX-Kombination ein gutes Therapieansprechen. Somit erscheint der Einsatz einer Kombination aus MTX und Leflunomid bei ausbleibendem Erfolg der initialen Monotherapie als gerechtfertigte Therapiestrategie. In einer australischen retrospektiven multizentrischen Datenanalyse mit 2975 Patienten konnte zudem kein wesentlicher Sicherheitsnachteil dieser Kombination gegenüber der jeweiligen Monotherapie nachgewiesen werden. (Bird et al., 2013)

Wurde stattdessen eine Therapieeskalation mit einem TNF-Inhibitor gewählt, war die am häufigsten eingesetzte Kombination MTX plus Adalimumab. Auch für diese Kombination konnte in Studien eine Überlegenheit sowohl gegenüber einer fortgesetzten als auch neu begonnenen MTX Monotherapie nachgewiesen werden. (Keystone et al., 2004; Bejanaro et al., 2008)

Bezüglich des DAS28-Ansprechens nach 3 Monaten zeigte sich in unserem Patientengut kein signifikanter Unterschied zwischen konventionellen Kombinationstherapien und Kombinationstherapien mit TNF-Inhibitoren. Die annähernde Gleichwertigkeit dieser beiden Therapieoptionen konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden. So verglich beispielsweise die doppelblinde placebokontrollierte TEAR-Studie die Effekte einer Therapie mit MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin und MTX + Etanercept bei früher RA. Hierbei

konnte sowohl für die sofortige Gabe der Kombinationstherapie als auch für die Step-Up Strategie kein signifikanter Unterschied im DAS28 Ansprechen nach 2 Jahren gefunden werden. Im Sharp-Score zeigten mit MTX + Etanercept behandelte Patienten eine minimal jedoch signifikant geringere Progression, der die Autoren jedoch keine klinische Bedeutung beimessen (Moreland et al., 2012). Eine weitere doppelblinde placebokontrollierte Studie konnte bei Patienten mit Therapieversagen unter MTX ebenfalls keinen Unterschied in der DAS28-Reduktion nach 48 Wochen unter MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin und MTX + Etanercept finden (O'Dell et al., 2013).

Probleme bestehen bei der Bewertung einer Remission anhand der vorliegenden Daten als Maßstab für den Therapieerfolg. Es gibt verschiedene Kriterien für die RA-Remission, unter anderem die ACR/EULAR-Remissionskriterien von 2011 oder eine Einschätzung anhand der Höhe von SDAI und CDAI. Für die vorliegenden Daten sind die ACR/EULAR-Remissionskriterien und der SDAI aufgrund der fehlenden Bestimmung des CRP nicht verwendbar, für eine Bestimmung des CDAI fehlt die Krankheitsaktivitätseinschätzung des Untersuchers. Daher wurde auf eine Remissionsbeurteilung anhand des DAS28 zurückgegriffen. Die am häufigsten angegebene Definition für eine Remission im DAS28 liegt bei einem Wert $<2,6$.

Zum Umstellungszeitpunkt zeigten nur 7,5% der von uns untersuchten Fälle eine formale DAS28-Remission. In diesen Fällen erfolgten am häufigsten Gelenkinjektionen, aber auch Steroidboli, Basistherapieerhöhungen und Wechsel des TNF-Inhibitors in einer Kombinationstherapie. Da diese Patienten trotz einer formalen Remission im Score zum Teil Basistherapieumstellungen benötigten, ist in diesem Patientenkollektiv nicht von einer adäquaten Wiedergabe eines Remissionsstatus durch den DAS28 auszugehen.

Dies spiegelt sich auch in der Literatur wieder:

So zeigten in einer prospektiven klinischen Studie bei einem DAS28 von $<2,6$ noch 23% der Patienten schmerzhafte und 9% geschwollene Gelenke bei Bewertung anhand des „66 joint count“. Anhand des „28 joint count“ waren bei einem DAS28 $< 2,32$ noch bei 9% der Patienten schmerzhafte, bei 7% geschwollene und bei 4% gleichzeitig schmerzhafte und geschwollene Gelenke nachweisbar.

Probleme bei der Remissionsbeurteilung anhand des DAS28 liegen folglich vor allem an der fehlenden Erfassung betroffener Gelenke im „28 joint count“, bei einer ohnehin vorhandenen berechnungsbedingten Toleranz gegenüber einer geringen Restaktivität im Gelenkbereich. Auf der anderen Seite können eine Beeinflussung der Erhöhung der BSG, sowie von Gelenkschmerz

und Patientenurteil durch Komorbiditäten trotz klinischer Remission der RA zu einem DAS28 \geq 2,6 führen (Mäkinen et al., 2005).

Eine Einschätzung der tatsächlichen Remissionsraten in Folge einer Therapieumstellung ist, durch die methodisch bedingte Abnahme der auswertbaren DAS28-Werte im Verlauf der Dokumentation, nur schwer möglich (siehe Seite 26, Abschnitt 4.2 Häufigkeit auswertbarer DAS28-Werte und Seite 42, Abschnitt 4.14 Remissionsraten). In Fällen fehlender Werte bleibt unklar ob wegen eines schlechten Ansprechens die Therapie gewechselt oder aus verschiedensten Gründen der Nachsorgetermin nicht wahrgenommen wurde.

Somit konnte unsere Analyse nicht exakt bestimmen, wie viele Patienten das nach dem „Treat To Target“-Prinzip primäre Therapieziel der Remission nach dem DAS28 erreichen. Erschwerend kommt hinzu, dass aus obengenannten Gründen die Höhe des DAS28 unter Umständen den Remissionsstatus nicht adäquat widerspiegelt und damit ohnehin nicht als alleiniges Kriterium für die Beurteilung der Patientensituation und eventuell notwendiger Therapieänderungen herangezogen werden kann.

Einen Hinweis darauf, dass bei vielen Patienten eine Remission nicht mit einer einzigen Maßnahme erreicht werden konnte, liefert die Anzahl der pro Patient erfassten Therapiewechsel. Hier folgen auf 146 Fälle (45,9%) der ersten erfassten Therapieumstellung, 86 (27,0%) zweite, 45 (14,2%) dritte, 20 (6,3%) vierte und 21 (6,6%) fünfte bis siebente Therapiewechsel. Von 146 Fällen, die in der Ambulanz ihre erste Therapieumstellung erhielten, erhielten somit mindestens 58,9% auch eine zweite und rund 30,8% auch eine dritte. Diese erfolgten alle in einem Zeitraum von 5 Jahren. Eine nicht unerhebliche Anzahl fehlender Werte in der Verlaufsbeobachtung ist somit auf einen erneuten Therapiewechsel aufgrund unzureichenden Therapieansprechens zurückzuführen, was nahelegt, dass in diesen Fällen kein Remissionsstatus im DAS28 erreicht wurde.

Andererseits dürften sich unter den fehlenden Werten auch Fälle befinden, für die trotz guten Therapieansprechens aus den genannten Gründen keine Verlaufswerte vorliegen. Somit lässt sich mit letzter Sicherheit nur die Aussage treffen, dass die tatsächliche Remissionsrate oberhalb der errechneten 21,4%, 21,4%, 13,2%, 9,4% und 4,7% nach 3,6,9,12 und 24 Monaten liegen dürfte.

Dabei zeigten sich nach 3 und 6 Monaten die tendenziell höchsten Remissionsraten bei Beginn einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD (37,5%/28,1%) und Beginn einer Kombination mit TNF-Inhibitor (50%/45,8%).

Eine Auswertung des RABBIT-Registers hatte bei Patienten mit vorherigem Versagen von mindestens 2 DMARD-Therapien 12 Monate nach Therapieumstellung auf Biologika DAS28-

Remissionsraten von 16,3% und nach Umstellung auf eine Therapie mit konventionellen DMARD von 15,3% gefunden. Dabei zeigte sich eine Abnahme der Remissionsrate mit zunehmendem DAS28 bei Therapieumstellung. Im Vergleich zu unserem Patientengut (DAS28 zum Zeitpunkt der Therapieumstellung: 4,3) lag der DAS28 zum Umstellungszeitpunkt mit 6,1 für Biologika-Patienten und 5,5 für Patienten mit Umstellung auf konventionelle DMARD in dieser Studie höher. Bei einem mittleren DAS28 zwischen > 4,0-5,1 zum Zeitpunkt der Therapieumstellung waren nach 12 Monaten Remissionsraten von 26,4% für Biologika und 23,2% für konventionelle DMARD erzielt worden (Listing et al., 2006). Allerdings wurden laut den Autoren weitere Therapieumstellungen in der Auswertung nicht berücksichtigt, die in unserem Patientengut methodisch bedingt zu einer deutlichen Abnahme der errechneten Remissionsraten im Vergleich zu den Daten dieser Studie geführt haben dürften. Auch wenn keine direkte Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen des RABBIT-Registers gegeben ist, erscheint die nach 12 Monaten erzielte Gesamtremissionsrate von 9,4% und von jeweils 12,5% bei Beginn einer konventionellen oder TNF-Kombinationstherapie somit zufriedenstellend.

Deutlich wird anhand der abnehmenden Zahl nachbeobachteter Fälle ohne Remissionsstatus, dass nur die wenigsten regelmäßig in der Ambulanz betreuten Patienten trotz erhöhtem DAS28 keine Therapieumstellung erfuhren. Insgesamt weist die Auswertung somit auf eine konsequente Therapieumstellung im Fall einer unzureichenden Krankheitskontrolle hin. Dabei scheint der größte Teil der Therapieumstellungen nach erfolgloser konventioneller Monotherapie allerdings erst zwischen 6 und 9 Monaten nach Beginn des konventionellen DMARD, also ca. 3 Monate später als von der EULAR bzw. DGRh empfohlen, stattzufinden.

Die durchgeführten intraartikuläre Gelenkinjektionen erwiesen sich im untersuchten Patientenkollektiv als wirksames Mittel zur Reduktion von Gelenkschwellungen und –schmerzen bei einer durchschnittlichen Reduktion auf ≤ 1 geschwollenes/schmerzhaftes Gelenk im Score nach 6 Monaten, zum Teil allerdings mit der Notwendigkeit von Mehrfachinjektionen. Leider ist nur die Gesamtzahl der auffälligen Gelenke erfasst, nicht aber ob die Statusverbesserung das jeweils injizierte Gelenk betrifft. Auf die DAS28-Reduktion nach 3 Monaten zeigten Gelenkinjektionen, nach Adjustierung für DAS28 bei Therapieumstellung, zusätzliche Steroidboli und Patientencharakteristika, einen mit Steroidboli und Basistherapie-dosiserhöhungen vergleichbaren Effekt. Injektionen fanden an verschiedenen betroffenen Gelenken, oft auch im Bereich der proximalen Interphalangealgelenke und Metakarpophalangealgelenke statt. Leider lassen die vorliegenden Daten keine Aussagen bezüglich eines möglichen Confoundings durch Änderungen der Low-Dose-Prednisolontherapie zu.

Es existieren nur wenige randomisierte placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit intraartikulärer Glukokortikoide bei Patienten mit RA, soweit uns bekannt ist keine einzige zur Untersuchung des Effektes ausschließlicher Gelenkinjektionen auf den DAS28. Ein Review der entsprechenden verfügbaren Literatur (Wallen und Gillies, 2006) fand nur Evidenz für eine Reduktion von Schmerzen im betroffenen Gelenk am ersten Tag nach Durchführung der Injektion, nicht aber nach 1 Woche und 7-12 Wochen. Bezüglich Gelenkschwellungen fanden die Autoren Hinweise für eine statistisch signifikante Reduktion nach einer und 2-6 Wochen nach Injektion von 40 mg Rimexolone. Weiterhin sehen sie Evidenz für eine Verbesserung von Morgensteifigkeit und Gelenkbeweglichkeit. Bei allen bezüglich Schmerz und Gelenkschwellung betrachteten Studien war allerdings nur der Einfluss intraartikulärer Injektionen auf Kniegelenke untersucht worden.

Einen Hinweis auf den Stellenwert intraartikulärer Injektionen für die RA-Therapie liefert die OPERA-Studie, bei der Patienten eine Kombination aus MTX und intraartikulären Injektionen mit Triamcinolon plus Adalimumab oder Placebo erhielten. In dieser Studie fanden sich höhere Remissionsraten als bei Patienten ähnlicher Studien, die nur MTX plus Adalimumab/Placebo erhalten hatten. Auch wenn keine sichere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studiengruppen gegeben war, führen die Autoren dies am ehesten auf den Effekt der intraartikulären Injektionen zurück (Horslev-Petersen et al., 2014). Weiterhin zeigte sich in einer Subgruppenanalyse für beide Therapiearme eine stärkere Verbesserung von Synovitis und Osteitis im MRT der rechten Hand als aus anderen Studien mit MTX plus Abatacept/Placebo und MTX plus Golimumab/Placebo berichtet. Auch dies sehen die Autoren am ehesten als Auswirkung der intraartikulären Injektionen (Axelsen et al., 2014).

Eine Therapieoption bei der RA besteht im Einsatz von Glucocorticoiden. Das Problem der Induktion eines Cushing-Syndroms und anderer Nebenwirkungen begrenzt die Nutzung jedoch auf den kurzfristigen Einsatz hoher Dosierungen über wenige Tage oder die Applikation möglichst geringer Dosen als begleitende Dauertherapie. Bei den hier untersuchten Therapieänderungen lag die durchschnittliche Höhe einer Low-Dose-Prednisolontherapie mit 6,7 mg/d in einem recht niedrigen Bereich. Eine Auswertung der Daten des RABBIT-Registers zeigte jedoch einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Glucocorticoidaufnahme und erhöhter Mortalität bei RA-Patienten auch nach Adjustierung u.a. für die Krankheitsaktivität. Dabei wurde eine signifikant erhöhte Mortalität ab einer Dosis von > 5mg Prednison beobachtet (Listing et al., 2013). Demgegenüber steht eine doppelblinde placebokontrollierte Studie, die den Einsatz von 10 mg Prednison ergänzend zu MTX bei früher RA untersuchte. Hier hatte sich in der Verumgruppe eine stärkere Verringerung erosiver Gelenkschäden und eine schnellere Remissionsinduktion bei geringeren MTX-Dosen und seltener notwendiger Umstellung auf subkutane Verabreichung des MTX oder Hinzufügen eines zweiten DMARD (Cyclosporin oder

Adalimumab) gezeigt (Bakker et al., 2012). Laut einer ebenfalls verblindeten Studie die Patienten mit einer DMARD Therapie aus Gold oder MTX zusätzlich zu Prednisolon oder Placebo verglich, konnte eine signifikant geringere Progression von Gelenkschäden nach dem Sharp/van der Heijde- und Ratingen-Score über einen Verlauf von 2 Jahren bereits unter einer Prednisolon-Dosis von 5 mg beobachtet werden (Wassenberg et al., 2005). Unter diesen Aspekten erscheint das Anstreben einer möglichst niedrig dosierten Therapie mit maximal 5 mg Prednisolon täglich bei längerfristiger Gabe wünschenswert.

Beim Vergleich des Einsatzes von Steroidboli fällt auf, dass der DAS28 bei Therapieumstellung bei Verabreichung eines Steroidbolus signifikant höher lag, gegenüber Fällen bei denen auf die Verabreichung eines Steroidbolus verzichtet wurde. Nach 3 Monaten zeigte sich zwischen Fällen mit und ohne Prednisolonstoß auch nach Adjustierung für den DAS28 bei Therapieumstellung kein signifikanter Unterschied in der DAS28-Senkung. Ein Einfluss zusätzlich zur Basistherapieumstellung verabreichter Prednisolonstöße auf die mittelfristige Krankheitsaktivität war somit in der untersuchten Stichprobe nicht zu sichern. Ihnen scheint somit vor allem eine Bedeutung in der kurzfristigen Verringerung einer hohen Krankheitsaktivität mit entsprechend ausgeprägtem Leidensdruck des Patienten zuzukommen.

Bei Betrachtung nur der isoliert verabreichten Steroidboli konnte eine DAS-Senkung um 1,1 (N=22; SD:1,3) nach 3 Monaten bei einem Ausgangs-DAS28 von 4,2 (N=39; SD:1,0) beobachtet werden, was zumindest einer mäßigen Verbesserung entspricht. Als isolierte Therapie bei unzureichender Krankheitskontrolle unter einer konstanten Basistherapie könnten Glukokortikoidstöße somit auch einen kurz- und mittelfristigen Effekt auf die Krankheitsaktivität ausüben.

Bezüglich des Funktionsstatus zeigen sich zwischen dem Zeitpunkt der ersten und vierten Therapieumstellung in der Ambulanz tendenziell keine Unterschiede im Score des FFbH. Gründe hierfür dürften vor allem im Zeitraum von im Mittel 27 Monaten zwischen erster und vierter Therapieumstellung liegen, da relevante Funktionseinbußen oft erst durch Spätschäden nach noch längerer Krankheitsdauer entstehen. Betrachtet man die Höhe des FFbH bei Therapieumstellung in Abhängigkeit von der Anzahl zuvor verabreichter DMARD fällt tendenziell eine Funktionsverschlechterung bei vorausgegangener Verabreichung von 4 und mehr Therapien auf. Der Grund hierfür dürfte darin liegen, dass zu dieser Gruppe viele Patienten mit einer sehr langen Krankheitsdauer noch vor Einführung der Biologika gehören. So betrug die mittlere Erkrankungsdauer für diese Gruppe 14,9 (N=82; SD: 11,5) Jahre, die mittlere Erkrankungsdauer bei weniger als 4 DMARDs in der Anamnese aber nur 6,35 (N=206; SD: 7,2).

Insgesamt erweist sich MTX sowohl als Monotherapie wie auch als Teil einer Kombination als am häufigsten eingesetztes konventionelles DMARD als einer der wichtigsten Eckpfeiler der Therapie der RA. Gerade die Kombination mit Leflunomid, die in den neuen Empfehlungen der EULAR in den Hintergrund tritt, erwies sich im hier untersuchten Patientenkollektiv als wirksam.

Bei dem hier vorliegenden ausgewählten Patientengut zeigte sich die Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitor, nach Adjustierung für DAS28 bei Therapieumstellung, zusätzliche Steroidboli und Patientencharakteristika, allen anderen Therapiegruppen außer der konventionellen Kombinationstherapie im Therapieansprechen nach 3 Monaten signifikant überlegen. Dabei lagen die Ergebnisse mit einer zwischen 0,77 und 0,98 höheren DAS28 Senkung der TNF-Kombination gegenüber den anderen Interventionsgruppen auch in einem klinisch bedeutsamen Bereich. Diese Ergebnisse können jedoch aufgrund der gezielten Auswahl von Patienten für die jeweiligen Therapiegruppen nicht als Hinweis für eine generelle Überlegenheit der Kombinationstherapien gewertet werden. Dennoch stützen die vorliegenden Daten vor allem die praktische Bedeutung von Kombinationstherapien als Option für Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle unter vorausgegangenen Therapien, denen hiermit eine wirksame Therapieoption zur Verfügung steht.

6 Zusammenfassung

In unserer Datenauswertung zeigte sich der besondere Stellenwert von Kombinationstherapien, sowohl mit TNFa-Inhibitoren als auch mit konventionellen DMARD, in der täglichen klinischen Praxis. Dabei konnte bei Fällen, die nach konventioneller Monotherapie eine Kombinationstherapie mit TNFa-Inhibitoren erhielten, nur eine tendenzielle jedoch keine signifikant höhere Aktivität im DAS28 bei Therapieumstellung nachgewiesen werden, als bei Fällen, in denen eine Therapieeskalation auf eine konventionelle Kombinationstherapie gewählt wurde. Der Einfluss möglicher anderer ungünstiger Prognosefaktoren auf die Therapieentscheidung konnte anhand der vorliegenden Daten leider nicht untersucht werden. Nach 3 und 6 Monaten zeigte sich unter TNFa-Inhibitoren eine Tendenz zu einer stärkeren DAS28-Senkung gegenüber konventionellen Kombinationstherapien, die jedoch ebenfalls das Signifikanzniveau verfehlte. In allen anderen Gruppen zeigte sich nach 3 Monaten eine signifikant geringere DAS28-Reduktion gegenüber der TNFa-Kombination. Eine generelle Gleichwertigkeit der beiden Kombinationstherapien lässt sich hieraus trotz Adjustierung für diverse Einflussfaktoren nicht ableiten, da die Patienten gezielt für die verschiedenen Therapien ausgewählt wurden. Eventuell verfehlte die tendenziell stärkere DAS28-Senkung unter Biologika auch nur aufgrund der geringen Gruppengrößen das Signifikanzniveau. Die Durchführung weiterer randomisierter verblindeter Studien zur Untersuchung der verschiedenen Strategien nach Versagen der initialen konventionellen Monotherapie (Wechsel des konventionellen DMARD/ Konventionelle Kombinationstherapie/ TNFa-Inhibitor-Kombinationstherapie) wäre wünschenswert, zumal die Leitlinien hierzu teilweise unterschiedliche Empfehlungen aussprechen. In unserer Studie zeigte sich eine Tendenz zu einer stärkeren Senkung unter der TNF-Kombination, da die Patienten zum Teil jedoch multiple Vortherapien erhalten hatten, kann dies nicht auf Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie verallgemeinert werden.

7 Literaturverzeichnis

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569 – 2581.

Avouac J, Gossec L, Dougados M (2006) Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 65:845–851.

Axelsen MB, Eshed I, Horslev-Petersen K et al. (2014) A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204537.

Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, Geurts MAW et al. (2012) Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis - A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 156:329-339.

Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A et al. (2008) Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:1467-74.

Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, Burnet S et al. (2013) The SMILE study - safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 40:228-35.

Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U et al. (2008) Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 58:73-81.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. (2006) The premier study a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54:26–37.

Buchanan WW, Stephen LJ, Buchanan HM (1988) Are 'homeopathic' doses of oral corticosteroids effective in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 6:281-284.

Burmester GR, Scherer HU, Scholze S: Immunpathologie der Rheumatoiden Arthritis. In: Nüßlein H (Hrsg): *Zytokinwirkung und Zytokinhemmstoffe in der Rheumatologie*. 2.Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, 2004, S. 17-23.

Ciurea A, Distler O, Kyburz D: Rheumatoide Arthritis. In: Müller-Ladner U (Hrsg): *Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie*. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, 2007, S. 40-43.

Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, Levin RI (1991) Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2441-2445.

Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W. *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2005, S. 117-118.

Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S et al. (1999) Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 58:220-5.

Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA et al. (2008) Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 148:124-134.

Eberhardt K, Larsson BM, Nived K, Lindqvist E (2007) Work Disability in Rheumatoid Arthritis – Development Over 15 Years and Evaluation of Predictive Factors Over Time. *J Rheumatol* 34:481-487.

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E et al. (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67:1516- 1523.

Fachinformation Arava. Stand: Januar 2006. Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main.

Feist E, Dörner T (2010) Rituximab. *Z Rheumatol* 69: 594-600.

Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, Aletaha D et al. (2011) American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional

Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 63:573–586.

Fiehn C (2009) Methotrexat in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 68:747-756.

Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N et al. (2009) Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 68:805-811.

Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M et al. (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1004-1009.

Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, Teng J et al. (2008) Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 67:1084-1089.

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T et al. (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 58:2968–2980.

Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB (1997) Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 36:1082-8.

Hahn JM: *Checkliste Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2003, S. 428-431.

Häntzschel H, Pierer M: Anti-TNF-Therapie mit Etanercept. In: Nüßlein H (Hrsg): *Zytokinwirkung und Zytokinhemmstoffe in der Rheumatologie*. 2.Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, 2004, S. 80-82.

Herold G: *Innere Medizin*. Eigenverlag, Köln, 2008, S. 606-613.

Hetland ML, Horslev-Petersen K (2012) The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 30:44-49.

Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösel C, Berghold S, Lindenmeier G: Biochemie für Mediziner. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2005, S. 409-410.

Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, Lindegaard H et al. (2014) Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 73:654–661.

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65:1175-1183.

Huscher D, Sengler C, Thiele K, Bischoff S, Pfäfflin A, Gromnica-Ihle E (2011) Geschlechtsspezifische Aspekte der Rheumatoiden Arthritis. *Akt Rheumatol* 36:352-360.

Karlson EW, Lee I-M, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH (1999) A Retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 42:910–917.

Kaiser H, Kley HK, Keyßer G: Cortisontherapie in der Rheumatologie. 1. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2010, S. 14-50.

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA et al. (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 50:1400-1411.

Kirwan JR, Lim KK (1996) Low dose corticosteroids in early rheumatoid arthritis. Can these drugs slow disease progression? *Drugs Aging* 8:157-161.

Klareskog L, Heijde D van der, Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E et al. (2004) Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363:675–681.

Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, Bolten W et al. (2012) S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus.

[http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentoese_therapie_ra.pdf; 27.04.2014]

Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW (2002) Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137:726-733.

Kuipers JG, Zeidler H: Seropositive chronische Polyarthritits. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg): *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007, S. 497-536.

Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A et al. (2013) Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204021

Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, Demary W et al. (2006) Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* : doi:10.1186/ar1933.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2006, S. 296-298.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L: *Taschenatlas Pharmakologie*. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2008, S. 282-344.

Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T (2005) Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 64:1410-1413.

Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG (2004) Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 50:72-77.

Miehle W: *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2000, S. 54-100.

Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St.Clair EW, Bridges Jr. SL et al. (2012) A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis - The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 64:2824–2835.

- Nüßlein H: Anti-TNF-Therapie mit Infliximab. In: Nüßlein H (Hrsg): Zytokinwirkung und Zytokinhemmstoffe in der Rheumatologie. 2.Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, 2004, S. 30-34.
- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, et al. (2013) Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 369:307-318.
- Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, Barker J et al. (2009) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23:1–70.
- Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS (2003) Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2:179-85.
- Pschyrembel W: Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 257. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin, 1994, S.117-118.
- Rau R: Anti-TNF-Therapie mit Adalimumab. In: Nüßlein H (Hrsg): Zytokinwirkung und Zytokinhemmstoffe in der Rheumatologie. 2.Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, 2004, S. 50-51.
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C et al. (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67:1096-103.
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H et al.: Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2011, S. 18.
- Silman AJ, Pearson JE (2002) Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research* 4:265-272.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B et al. (2010a) Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69:631–637.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T et al. (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in

patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 371: 987-97.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S et al. (2010b) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69:964-75.

Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, Skakic V et al. (2009) Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Research* 11:R7

Tian H, Cronstein BN (2007) Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 68:168-173.

Villiger PM, Brühlmann P : Rheumatoide Arthritis. In: Alexander K, Daniel WG, Diener H-C, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg): *Thiemes Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1999, S. 1622.

Wallen MM, Gillies D (2006) Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: DOI: 10.1002/14651858.CD002824.pub2.

Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H (2005) Very low-Dose Prednisolone in Early Rheumatoid Arthritis Retards Radiographic Progression Over Two Years - A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 52:3371–3380.

8 Thesen

1. Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis haben Kombinationstherapien aus mehreren konventionellen DMARD und aus konventionellem DMARD und TNF-Inhibitor in der klinischen Praxis eine herausragende Bedeutung, da mit ihnen auch für Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle unter einer konventionellen Monotherapie eine wirksame Therapieoption zur Verfügung steht. Bei allen anderen untersuchten Therapieumstellungen zeigte sich eine signifikant geringere DAS28-Senkung.
2. Bei Basistherapieumstellung zusätzlich verabreichte Prednisolonstöße bewirken keine signifikante zusätzliche Senkung der Krankheitsaktivität nach 3 und 6 Monaten.
3. Prednisolonstöße haben somit vor allem einen therapeutischen Nutzen in der raschen Symptomlinderung und wurden in unserem Patientengut dementsprechend auch bevorzugt bei hoher DAS28-Aktivität eingesetzt.
4. Abgesehen vom häufigen Einsatz konventioneller Kombinationstherapien ähnelt das beobachtete Vorgehen bei der Therapiewahl im Wesentlichen bereits den EULAR-Therapieempfehlungen von 2010, insbesondere die raschen Therapiewechsel bei Nichterreichen der Remission.
5. Mit intraartikulären Glukokortikoidinjektionen steht ein wirksames Mittel zur Therapie der Krankheitsaktivität in einzelnen Gelenken zur Verfügung. Die DAS28-Reduktion nach 3 Monaten lag dabei nach Adjustierung in einer ähnlichen Größenordnung mit der Reduktion durch Steroidboli und Basistherapie-Dosiserhöhungen.
6. Wichtigster Einflussfaktor bezüglich der Stärke der DAS28-Senkung war neben der Art der erfolgten Therapieänderung die Höhe des DAS28 zum Zeitpunkt der Therapieumstellung.
7. Der DAS28 gibt vor allem den Remissionsstatus zum Teil inadäquat wieder, ist aufgrund seiner einfachen Erhebung jedoch ein gutes Mittel zur schnellen Objektivierung der Krankheitsaktivität in der täglichen klinischen Praxis.
8. MTX wurde in unserem Patientengut, wie auch in den EULAR-Empfehlungen favorisiert, als Medikament der ersten Wahl zur Therapie der DMARD-naiven RA eingesetzt.
9. Nach MTX erfolgte bei DMARD-naiven Patienten am häufigsten der Einsatz von Leflunomid, auch wenn hierzu keine klaren Empfehlungen existieren.
10. Trotz einer Reihe von randomisierten, verblindeten Head-to-Head Studien bezüglich der Therapiestrategie nach Versagen der initialen Monotherapie (Wechsel des konventionellen DMARD/ Konventionelle Kombinationstherapie/ TNFa-Inhibitor-Kombinationstherapie), bleibt das optimale Vorgehen in der Praxis kontrovers diskutiert. In unserem Patientengut erfolgte am häufigsten der Wechsel auf eine konventionelle Kombinationstherapie.

9 Anhang

Krankheitsverlauf Rheumatoide Arthritis																																																																																																																																															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Rheumatoide Arthritis (seropositiv)</p> <p>Datum der ED: 1999</p> <p>Erosion: ja</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Rh.-knoten: nein</p> <p>seropositiv: ja</p> </div> <div style="width: 45%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Legende:</p> <p>FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, 36 Punkte: volle Gelenkfunktion, 0 Punkte: Komplette Invalidität</p> <p>NW: Nebenwirkungen, WL: Wirkungslosigkeit/Wirkverlust</p> <p>Bedeutung des DAS (Disease-Activity-Score)</p> <p>DAS < 2.0 Remission</p> <p>2.0 < DAS <= 3.2 Niedrige Aktivität</p> <p>3.2 < DAS <= 5.1 Mittlere Aktivität</p> <p>DAS > 5.1 Hochaktive Arthritis</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>MTX: Methotrexat</p> <p>LEF: Leflunomid (Arava)</p> <p>SASP: Sulfasalazin</p> <p>HCQ: Hydrochlorochin</p> <p>INF: Infliximab (Remicade)</p> <p>ETA: Etanercept (Enbrel)</p> <p>ADA: Adalimumab (Humira)</p> </div> </div> </div>																																																																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Frühere Basisth.</th> <th>Start</th> <th>Stop</th> <th>Grund</th> <th>Gelenk-Op - Jahr</th> <th>Gelenk</th> <th>Art der Op</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kombination MTX, SASP, HCQ</td> <td>7-1999</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												Frühere Basisth.	Start	Stop	Grund	Gelenk-Op - Jahr	Gelenk	Art der Op	Kombination MTX, SASP, HCQ	7-1999																																																																																																																											
Frühere Basisth.	Start	Stop	Grund	Gelenk-Op - Jahr	Gelenk	Art der Op																																																																																																																																									
Kombination MTX, SASP, HCQ	7-1999																																																																																																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Datum</th> <th>Gelenke schmerz.</th> <th>Gelenke geschw.</th> <th>BSG</th> <th>Pat. Urteil</th> <th>DAS 28</th> <th>FFbH</th> <th>Basistherapie</th> <th>beendet wegen</th> <th>Steroide (mg/d)</th> <th>Injektion</th> <th>Operation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01.09.2009</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>30</td> <td>3,00</td> <td>36,00</td> <td>MTX15/ ADA</td> <td></td> <td>5/2,5</td> <td>PIP IV li.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>05.05.2009</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>23</td> <td>2,22</td> <td>35,00</td> <td>MTX15/ ADA</td> <td></td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24.03.2009</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>5,11</td> <td>34,00</td> <td>MTX15</td> <td>SASP, HCQ: WL</td> <td>Bolus 250 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>30.09.2008</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>20</td> <td>2,18</td> <td>36,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>2,5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24.06.2008</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>23</td> <td>2,31</td> <td>33,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>04.03.2008</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>15</td> <td>35</td> <td>4,07</td> <td>34,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>5</td> <td>PIP II bds., MCP II re., IP li.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>25.09.2007</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>23</td> <td>2,00</td> <td>35,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>2,5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>08.05.2007</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>45</td> <td>3,34</td> <td>32,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>5</td> <td>PIP II re., IP und MCP I li.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>05.12.2006</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>17</td> <td>40</td> <td>4,22</td> <td>30,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td>20 abst.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>15.08.2006</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>45</td> <td>2,94</td> <td>32,00</td> <td>MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1</td> <td></td> <td></td> <td>PIP II, Hg. Links</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												Datum	Gelenke schmerz.	Gelenke geschw.	BSG	Pat. Urteil	DAS 28	FFbH	Basistherapie	beendet wegen	Steroide (mg/d)	Injektion	Operation	01.09.2009	1	1	12	30	3,00	36,00	MTX15/ ADA		5/2,5	PIP IV li.		05.05.2009	0	0	15	23	2,22	35,00	MTX15/ ADA		5			24.03.2009	8	8	15	60	5,11	34,00	MTX15	SASP, HCQ: WL	Bolus 250 mg			30.09.2008	0	0	15	20	2,18	36,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		2,5			24.06.2008	0	0	17	23	2,31	33,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5			04.03.2008	4	4	15	35	4,07	34,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5	PIP II bds., MCP II re., IP li.		25.09.2007	0	0	11	23	2,00	35,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		2,5			08.05.2007	3	3	6	45	3,34	32,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5	PIP II re., IP und MCP I li.		05.12.2006	4	4	17	40	4,22	30,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		20 abst.			15.08.2006	2	2	5	45	2,94	32,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1			PIP II, Hg. Links	
Datum	Gelenke schmerz.	Gelenke geschw.	BSG	Pat. Urteil	DAS 28	FFbH	Basistherapie	beendet wegen	Steroide (mg/d)	Injektion	Operation																																																																																																																																				
01.09.2009	1	1	12	30	3,00	36,00	MTX15/ ADA		5/2,5	PIP IV li.																																																																																																																																					
05.05.2009	0	0	15	23	2,22	35,00	MTX15/ ADA		5																																																																																																																																						
24.03.2009	8	8	15	60	5,11	34,00	MTX15	SASP, HCQ: WL	Bolus 250 mg																																																																																																																																						
30.09.2008	0	0	15	20	2,18	36,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		2,5																																																																																																																																						
24.06.2008	0	0	17	23	2,31	33,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5																																																																																																																																						
04.03.2008	4	4	15	35	4,07	34,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5	PIP II bds., MCP II re., IP li.																																																																																																																																					
25.09.2007	0	0	11	23	2,00	35,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		2,5																																																																																																																																						
08.05.2007	3	3	6	45	3,34	32,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		5	PIP II re., IP und MCP I li.																																																																																																																																					
05.12.2006	4	4	17	40	4,22	30,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1		20 abst.																																																																																																																																						
15.08.2006	2	2	5	45	2,94	32,00	MTX15, SASP 2x1, HCQ 1x1			PIP II, Hg. Links																																																																																																																																					
<p>Weitere Medikation:</p> <p>Concor 2,5 1x1</p> <p>Simvastatin 40 1x1</p> <p>L-Thyroxin 75 1x1</p> <p>Actonel +Ca.</p>																																																																																																																																															

Abbildung 9, Beispiel der Verlaufsdokumentation

10 Lebenslauf

Name: Dorn, Christine Agnes

Geburtstag/-ort: 03.04.1987 in Lutherstadt Wittenberg

Familienstand: ledig

1 Kind, Christian Johannes Dorn, geboren am 02.12.2014

Schulbildung: 1993 – 1997 Grundschule „Am Trajuhnschen Bach“, Wittenberg

1997 – 1999 Sekundarschule „Johannes Bugenhagen“, Wittenberg

1999 – 2006 Martin-Luther-Gymnasium, Wittenberg

Abitur: Juli 2006

Studium: 2006-2012 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg

17.09.2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ (2,5) bestanden

14.11.2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „sehr gut“ (1,5) bestanden

15.11.2012 Approbation als Arzt

Facharztausbildung: - seit Dezember 2012 Ausbildung im Fachgebiet Innere Medizin im Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stift in der Lutherstadt Wittenberg

- seit 11.10.2014 Unterbrechung durch Mutterschutz und Elternzeit

Ort/Datum

Unterschrift

11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Dissertation ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst wurde. Die aus anderen Werken entnommenen Inhalte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, dass weder die Hilfe von Promotionsberatern in Anspruch genommen wurde, noch jemand geldwerte Leistungen für Arbeiten im Rahmen der Dissertation von mir erhalten hat.

Ort/Datum

Unterschrift

12 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass diese Dissertation keiner anderen Prüfungsbehörde zur Überprüfung vorgelegt wurde.

Ort/Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. habil. G. Keyßer für seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation und Überlassung des Themas.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. A. Wienke für seine Beratung in statistischen Fragen danken.