

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Neun Jahre Optimierung der rheumatologischen Versorgung am Beispiel der
Rheumatoiden Arthritis in Rheinland-Pfalz
- Von ADAPTERA zu Rheuma-VOR -

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
physiologischen Wissenschaften
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Matthias Dreher
aus Starnberg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter*in:

2. Gutachter*in:

3. Gutachter*in:

4. Gutachter*in:

Tag der Promotion: 29. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
2. Rheumatoide Arthritis: Literaturdiskussion.....	2
2.1 Definition und Historie.....	3
2.2 Epidemiologie.....	4
2.3 Ätiologie.....	7
2.4 Klinik.....	9
2.5 Diagnostik und Klassifikation.....	11
2.5.1 Anamnese.....	11
2.5.2 Klinische Untersuchung.....	11
2.5.3 Laboruntersuchungen.....	12
2.5.4 Bildgebende Verfahren.....	13
2.5.5 Scores zur unterstützenden Diagnostik, Klassifikation und Erkrankungseinschätzung der frühen Rheumatoiden Arthritis.....	13
2.6 Therapie.....	17
2.6.1 Medikamentöse Therapie.....	18
2.6.2 Adjuvante Therapieansätze.....	21
3. Relevanz der rheumatologischen Frühdiagnostik.....	25
3.1 Relevante nordamerikanische und europäische Studien mit Rheumatoiden Arthritis- Frühkohorten.....	25
3.2 Versorgungssituation in Deutschland.....	29
3.3 Ansatzpunkte zur Verbesserung der Versorgungssituation in Deutschland.....	33
4. Material und Methoden.....	36
4.1 ADAPThERA.....	37
4.1.1 Ablaufstruktur von ADAPThERA und die Triage.....	39
4.1.2 Inhaltliche Erhebungsschwerpunkte des Versorgungsnetzwerks zur individualisierten Rheumatherapie (ADAPThERA).....	41
4.2 Rheuma-VOR.....	42
4.2.1 Ablaufstruktur von Rheuma-VOR und der Triage.....	43
4.2.2 Inhaltliche Erhebungsschwerpunkte von Rheuma-VOR.....	46
4.2.3 Eigenständige Rheuma-VOR-Subprojekte.....	50
4.2.3.1 Die 15-minütige Sichtungssprechstunde in Rheinland-Pfalz.....	50
4.2.3.2 Die Rheuma-VOR-App.....	51

4.2.3.3 Rheuma-Bustour.....	52
4.2.3.4 Telemedizinische Sprechstunde in Rheinland-Pfalz.....	53
4.2.3.5 Prädiktorische Wertigkeit und Validierung der deutschen Version des Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) und des Early Arthritis for Psoriatic Patients Questionnaire (EARP) zur Früherkennung der Psoriasis Arthritis	53
4.2.3.6 Qualitative Befragung der verschiedenen Akteure innerhalb von Rheuma-VOR mittels Experteninterview.....	54
4.2.3.7 Prospektive randomisierte kontrollierte Multicenterstudie zur Effektivität der Sprechstunde durch Rheumatologische Fachassistenz (ERFASS)	55
4.3 Erhebungsparameter in ADAPThERA und Rheuma-VOR beim Erkrankungsbild Rheumatoide Arthritis	55
4.4 Zusammenfassende Darstellung der Auswertungsschwerpunkte von ADAPThERA und Rheuma-VOR.....	63
4.5 Statistische Auswertung von ADAPThERA und Rheuma-VOR	65
5. Ergebnisse	69
5.1. ADAPThERA-Ergebnisse.....	70
5.1.1 Triage	71
5.1.2 Zuweiserstrukturen	72
5.1.3 Demografische Basischarakteristika der ADAPThERA-Kohorte	73
5.1.4 Geografie.....	76
5.1.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer	81
5.1.6 Einjahres-Follow-up der studienrelevanten Parameter.....	84
5.1.7 Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, Beschwerdedauer und Entfernung zum Rheumatologen in ADAPThERA	92
5.1.8 Exkurs: Krankheitsaktivität bzw. Remission über 5 Visiten in 4 Jahren	94
5.2. Rheuma-VOR.....	98
5.2.1 Strukturelle Anpassungen in Rheuma-VOR.....	98
5.2.2 Rheuma-VOR-Ergebnisse: Gesamtübersicht.....	101
5.3 Rheuma-VOR-Ergebnisse: Rheumatoide Arthritis in Rheinland-Pfalz.....	103
5.3.1 Triage	104
5.3.1.1 Die 15-minütige Sichtungssprechstunde in Rheinland-Pfalz	106
5.3.2 Zuweiserstrukturen	109
5.3.3 Demografische Basischarakteristika der Rheuma-VOR-Rheumatoide Arthritis-Rheinland-Pfalz-Kohorte.....	111
5.3.4 Geografie.....	114
5.3.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer	119
5.3.6 Einjahres-Follow-up der studienrelevanten Parameter.....	123

5.3.7 Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, Beschwerdedauer und Entfernung zum Rheumatologen in Rheuma-VOR.....	130
5.3.8 Exkurs: Rheuma-VOR-App, Rheuma-Bustour und Telemedizinische Sprechstunde	132
5.3.8.1 Die Rheuma-VOR-App	132
5.3.8.2 Rheuma-Bustour.....	136
5.3.8.3 Telemedizinische Sprechstunde	138
5.4 Zusammenfassende Gegenüberstellung der relevantesten Parameter bei Einschluss in ADAPTHERA und Rheuma-VOR	138
6. Diskussion.....	140
6.1 Epidemiologische und demografische Verortung von ADAPTHERA und Rheuma-VOR	141
6.2 Triage innerhalb und zwischen ADAPTHERA und Rheuma-VOR.....	144
6.3 Zuweisungsstrukturen in ADAPTHERA und Rheuma-VOR	149
6.4 Geografische Verortung von ADAPTHERA und Rheuma-VOR.....	151
6.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer bei ADAPTHERA und Rheuma-VOR	154
6.6 Krankheitsaktivität, Remission und Funktionsstatus von ADAPTHERA und Rheuma-VOR	159
6.7 Stärken und Limitationen von ADAPTHERA und Rheuma-VOR.....	166
6.8 Fazit und Ausblick.....	168
7. Zusammenfassung/Abstract	169
8. Literaturverzeichnis	170
9. Anhang.....	213
10. Danksagung	224

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
ACR	American College of Rheumatology
ADAPThera	Adaptierte Therapie der Rheumatoiden Arthritis
AkAA	Aktuelle Krankheitsaktivität aus Arztsicht
AKAP	Aktuelle Krankheitsaktivität aus Patientensicht
ANOVA	Analysis of Variance
ARA	American Rheumatism Association
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASV	Ambulante Spezialärztliche Versorgung
AUC	Area Under Curve
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BDRh	Bundesverband Deutscher Rheumatologen
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPEA	Course and Prognosis of Early Arthritis-Kohorte
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CATCH	Canadian Early Arthritis Cohort
CCP	Cyclisch Citrullinierte Peptide/Proteine
CD	Cluster of Differentiation
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CHERH	Center for Health Economics Research Hannover
CMC	Carpometacarpalgelenk
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DHODH	Dihydroorotatdehydrogenase
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DREAM	Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EARP	Early Arthritis for Psoriatic Patients Questionnaire

EIRA	Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
ERAN	Early Rheumatoid Arthritis Network
ERFASS	Effektivität der Sprechstunde durch Rheumatologische Fachassistenz
ESPOIR	Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Scale
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue-Scale
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	HAQ-Behinderungsindex (Functional Disability Index)
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICC	Intraclass Correlation
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMBI	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
IQR	Interquartile Range
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
km	Kilometer
KV RLP	Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz
Max	Maximum
Md	Median
Min	Minimum
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MCV	Mutiertes citrulliniertes Vimentin
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWU	Mann Whitney U
MZ	Mainz
N. Chr.	Nach Christus

NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PEST	Psoriasis Epidemiology Screening Tool
PHQ-9	Patient Health Questionnaire bestehend aus 9 Fragen
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PROCLAIR	Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology
PsA	Psoriasis Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoid Arthritis: Observation of Biologic Therapy
RADAI	Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
RAID	Rheumatoid Arthritis Impact of Disease
RF	Rheumafaktor
RFA	Rheumatologische Fachassistenz
Rh-Termin	Rheumatologentermin
RLP	Rheinland-Pfalz
RMD	Rheumatic and Musculoskeletal Disease
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sa	Nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin
SD	Standardabweichung
SDAI	Simple Disease Activity Index
SERA	Scottish Early Rheumatoid Arthritis Study
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SpA	Spondylarthritiden
SRM	Standardized Response Mean
TJC	Anzahl druckempfindlicher Gelenke
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TTO	Time Trade Off
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
WHO-5	World Health Organisation Index bestehend aus 5 Fragen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relevante Gelenke zur Bestimmung des DAS28 und des SDAI	17
Abbildung 2: Die drei Hauptteile von ADAPTERA und das Projektlogo	38
Abbildung 3: Ablaufplan von ADAPTERA (risikoADAPtierte RheumaTHERapie)	40
Abbildung 4: Das Rheuma-VOR Projektlogo	43
Abbildung 5: Rheuma-VOR-Ablauf aus der Patientenperspektive	45
Abbildung 6: Rheuma-VOR-Ablaufplan für die Koordinationszentren und die Dateneingabe	46
Abbildung 7: Rheumatologische Versorgungseinrichtungen in Rheinland-Pfalz	70
Abbildung 8: Überblick über die an ADAPTERA teilnehmenden Rheumatologen	71
Abbildung 9: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen in ADAPTERA	72
Abbildung 10: An ADAPTERA teilnehmende Rheumatologen inklusive Rädien mit 5, 15 und 25 km.....	77
Abbildung 11: Geografische Verortung und Anzahl der Zuweisungen durch den Primärversorger und der wahrgenommenen rheumatologischen Patiententermine in ADAPTERA.....	79
Abbildung 12: Zuweisungswege der Primärversorger zu den Rheumatologen in ADAPTERA	80
Abbildung 13: Zuweisungswege der Primärversorger zum Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und zur Universitätsmedizin Mainz in ADAPTERA.....	81
Abbildung 14: Vierjahresverlauf des DAS28 BSG.....	95
Abbildung 15: Vierjahresverlauf des DAS28 CRP.....	95
Abbildung 16: Vierjahresverlauf des SDAI.....	96
Abbildung 17: Rheuma-VOR-Ablauf aus der Patientenperspektive inklusive der rheinland- pfälzischen Sichtungssprechstunde	100
Abbildung 18: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen über das gesamte Rheuma-VOR Konsortium.....	102
Abbildung 19: Überblick über die an Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz teilnehmenden Rheumatologen.....	103
Abbildung 20: Übersicht über die verschiedenen Selektionsebenen und Stratifizierungsansätze innerhalb von Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz mit Blick auf das Erkrankungsbild der Rheumatoiden Arthritis.....	105
Abbildung 21: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen innerhalb von Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz mit Blick auf das Erkrankungsbild der Rheumatoiden Arthritis.....	106
Abbildung 22: Flowchart der Selektionsstufen der Sichtungssprechstunden	108

Abbildung 23: An Rheuma-VOR teilnehmende Rheumatologen inklusive Radien mit 5, 15 und 25 km.....	115
Abbildung 24: Geografische Verortung und Anzahl der Zuweisungen durch den Primärversorger und der wahrgenommenen rheumatologischen Patiententermine in Rheuma-VOR	117
Abbildung 25: Zuweisungswege der Primärversorger zu den Rheumatologen in Rheuma-VOR	118
Abbildung 26: Zuweisungswege der Primärversorger zum Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und zur Universitätsmedizin Mainz in Rheuma-VOR.....	119
Abbildung 27: Darstellung der App-Visualisierung und der Inhalte der Rheuma-VOR-App.	134
Abbildung 28: Entwicklung und Validierungsaufbau der Rheuma-VOR-App.....	135
Abbildung 29: Überblick über die Ortschaften und Städte der Bustouren 2018 und 2019 ...	136
Abbildung 30: Ablaufplan der Befragungen während der Rheuma-Bustour	137
Abbildung 31: An ADAPThERA und an Rheuma-VOR teilnehmende Rheumatologen inklusive Radien mit 5, 25 und 45 km	152
Abbildung 32: Einzugsgebiete und Patientenströme der Rheumatologiepraxen (KV RLP) .	153
Abbildung 33: Fax-Anmeldeformular ADAPThERA.....	213
Abbildung 34: Fragebogen ADAPThERA.....	217
Abbildung 35: Fax-Anmeldeformular RA in Rheuma-VOR.....	218
Abbildung 36: Arztfragebogen Rheuma-VOR	220
Abbildung 37: Patientenfragebogen Rheuma-VOR	223

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis von 2010	14
Tabelle 2: Übersicht über die DAS28 BSG-Werte.....	15
Tabelle 3: Übersicht über die DAS28 CRP-Werte.....	16
Tabelle 4: Übersicht über die SDAI-Werte.....	17
Tabelle 5: Überblick zu den für die RA zugelassenen DMARDs	20
Tabelle 6: Überblick über acht relevante RA-Frühkohorten	28
Tabelle 7: Projektzielübersicht der Rheuma-VOR-Studie	48
Tabelle 8: Kategorialer Auswertungsalgorithmus des PHQ-9	61
Tabelle 9: Ausprägung der depressiven Symptomatik.....	61
Tabelle 10: Erhebungsunterschiede von ADAPThERA zu Rheuma-VOR	63
Tabelle 11: Berücksichtigte erkrankungsspezifische Parameter	64
Tabelle 12: Erweiterte Übersicht über die Zuweisungs- und Einschlussquoten der Primärversorger in ADAPThERA.....	73
Tabelle 13: Anzahl der Visiten nach Monaten.....	74
Tabelle 14: Baseline-Charakteristika der ADAPThERA-Kohorte	75
Tabelle 15: Wartezeiten vom Faxeingang bis zur rheumatologischen Abklärung in ADAPThERA in Wochen.....	82
Tabelle 16: Darstellung der studienrelevanten krankheitsaktivitätsspezifischen psychischen und physischen Parameter im Einjahres-Follow-up in ADAPThERA.....	85
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Entfernung, Beschwerdedauer und Krankheitsaktivität in ADAPThERA.....	93
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen der Entfernung und Beschwerdedauer in ADAPThERA	93
Tabelle 19: Verlauf der ADAPThERA-Kohorte über 5 Visiten bzw. 4 Jahre	97
Tabelle 20: Übersicht über die Diagnoseergebnisse der Sichtungssprechstunde.....	109
Tabelle 21: Erweiterte Übersicht über die Zuweisungs- und Einschlussquoten der Primärversorger in Rheuma-VOR	110
Tabelle 22: Erweiterte Übersicht über die bestätigten Diagnosen, differenziert nach Zuweiser und Erkrankungsbild	111
Tabelle 23: Baseline-Charakteristika der Rheuma-VOR-Kohorte	112
Tabelle 24: Wartezeiten vom Faxeingang bis zur rheumatologischen Abklärung in Rheuma- VOR in Wochen	121
Tabelle 25: Darstellung der studienrelevanten krankheitsaktivitätsspezifischen psychischen und physischen Parameter im Einjahres-Follow-up Rheuma-VOR.....	124

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen der Entfernung, Beschwerdedauer und Krankheitsaktivität in Rheuma-VOR	131
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen der Entfernung und Beschwerdedauer in Rheuma-VOR	132
Tabelle 28: Stationen der Rheuma-Bustour 2018 und 2019 in Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen	136
Tabelle 29: Zusammenfassende Gegenüberstellung der relevanten Parameter.....	139

Anmerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen verzichtet. Das generische Maskulinum bei sämtlichen Personenbezeichnungen steht stellvertretend für alle Geschlechter.

1. Einleitung und Zielsetzung

Zum rheumatischen Formenkreis gehören über 200 verschiedene rheumatische Krankheitsbilder, wovon einige einen chronisch-entzündlichen Verlauf aufweisen. Hierbei differenziert man zwischen den arthritischen Formen wie der Rheumatoiden Arthritis (RA), der Psoriasis Arthritis (PsA) und der Gruppe der Spondylarthritiden (SpA), zu der die axiale Spondyloarthritis (axSpA) zählt. Ebenso gehören entzündliche Erkrankungen des Bindegewebes oder der Blutgefäße wie die Kollagenosen und Vaskulitiden zu den rheumatischen Erkrankungsbildern. Insgesamt scheinen in Deutschland ungefähr zwei Prozent der Bevölkerung von einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung betroffen zu sein. Mit mehr als 1,2 Millionen Betroffenen treten die RA, PsA und die axSpA am häufigsten in der Patientenversorgung auf und stellen somit die höchste Relevanz dar.

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind äußerst heterogen, häufig überlappend und weisen vielfach sowohl eine orthopädische als auch internistische Bedeutsamkeit auf, welche die Diagnostik und die Therapie erschwert. Bei allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist die Zeitdauer der Diagnosestellung und damit der Beginn der Therapie entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf. In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn bei einem rheumatologischen Facharzt vorstellig zu werden. Eine medikamentöse Behandlung mit disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ist so früh wie möglich einzuleiten, jedoch optimalerweise innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Beschwerdebeginn. Durch die frühe und zielgerichtete Therapie wird das physische und psychische Krankheitsleiden des Patienten vermindert und das Ziel der stabilen klinischen Remission eher erreicht als bei einem progredienten Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung. Zudem ist davon auszugehen, dass Gelenkschäden oder Komorbiditäten minimiert oder gar verhindert werden und die Teilhabe am Privat- und Arbeitsleben aufrechterhalten und damit auch ökonomische Vorteile aufgrund der Reduktion direkter und indirekter Krankheitskosten generiert werden können. Ebenso ist bei einer Initialtherapie innerhalb der ersten zwölf Wochen die Wahrscheinlichkeit einer kostenintensiven Biologika-Therapie reduziert.

Der akute Mangel an Rheumatologen in ganz Deutschland, vorwiegend in ländlichen Regionen und der damit einhergehende gesteigerte logistische und zeitliche Aufwand, um eine rheumatologische fachärztliche Betreuung zu erhalten, hat für viele Betroffene eine verspätete Diagnose zur Folge.

Rheuma-VOR, die Proof-of-Concept-Netzwerkstudie für die „Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation“, wird durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) „Neue Versorgungsformen“ gefördert. Die prospektive Studie hat sich zum Ziel gesetzt, in den vier teilnehmenden

Bundesländern Berlin, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz und Saarland Strukturen und Behandlungsangebote für Rheumapatienten aufzubauen, damit entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei den betroffenen Menschen früher entdeckt und schneller zielgerichtet behandelt werden können. ADAPThERA stellt hierbei die Basis und eine Art Blaupause für Rheuma-VOR dar, da bereits ein Versorgungsnetzwerk mit additiver Datenerhebung innerhalb von Rheinland-Pfalz mit dem Schwerpunkt Rheumatoide Arthritis (RA) aufgebaut und etabliert wurde.

Der Schwerpunkt dieser Ausarbeitung liegt auf der Darstellung des Prozesses der Risikostratifizierung unter Berücksichtigung der verschiedenen Selektions- und Stratifizierungsebenen in ADAPThERA und Rheuma-VOR mit dem Fokus auf die RA. Die erkrankungsspezifische Versorgungssituation der Patienten wird zum einen anhand der Krankheitsaktivität respektive der Remission, der Beschwerdedauer und der Wartezeit von der Anmeldung durch den Primärversorger bis zum rheumatologischen Facharzttermin beurteilt, zum anderen werden die Anreisewege und Zuweisungsstrukturen der verschiedenen Akteure auf den unterschiedlichen Stratifizierungsebenen visualisiert.

Die Krankheitsaktivität wird mittels verschiedener labormedizinischer Parameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder C-reaktive Protein-Konzentration (CRP) quantifiziert, um den Status der Krankheitsaktivität bzw. der Remission zu analysieren. Überdies erfolgt die Darstellung des Funktionsstatus und weiterer physischer sowie psychischer gesundheitsbezogener Parameter auf Basis der standardisierten Fragebogen. Letztlich erfolgt ein deskriptiver Abgleich der rheinland-pfälzischen Rheuma-VOR-Daten mit den weitergeführten und aufgearbeiteten RA-spezifischen Daten aus dem Vorgängerprojekt ADAPThERA, um mögliche Unterschiede zu detektieren und Entwicklungen innerhalb des Bundeslandes zu erfassen und abzubilden.

Eine Besonderheit von ADAPThERA und Rheuma-VOR ist die Anknüpfung an die Strukturen der Regelversorgung mithilfe von Pseudoabrechnungsziffern, sodass eine Überführung in diese jederzeit möglich ist, um mithilfe der Optimierung der rheumatologischen Kapazitäten eine deutliche Steigerung der Versorgungsqualität von Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung zu erhalten.

2. Rheumatoide Arthritis: Literaturdiskussion

Unter dem Oberbegriff entzündlich-rheumatische Erkrankungsbilder lassen sich über 200 Erkrankungen zusammenfassen. Diese Erkrankungsbilder können je nach Schema in mehrere Gruppen unterteilt werden, wobei es häufig zu Überlappungen und einer herausfordernden Diagnostik kommt (1). Ebenso gibt es verschiedene Ansätze zur Weiterentwicklung, die eine Differenzierung respektive Bündelung der einzelnen Erkrankungsbilder ermöglichen. Während

Schoen im Jahr 1970 zwischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, degenerativen Erkrankungen, nicht entzündlichen und weichteilrheumatischen Erkrankungen und teilweise auch Stoffwechselerkrankungen unterscheidet, werden mittlerweile auch weitere Differenzierungsmöglichkeiten der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verfolgt (2). Diese lassen sich in die folgenden Gruppen unterteilen (1):

- Chronische Arthritiden
- Spondylarthritiden
- Systemisch-entzündliche Bindegewebserkrankungen
- Vaskulitiden
- Mikrobiell bedingte Arthritiden
- Entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Stoffwechselstörungen, hormonellen Erkrankungen und Neoplasien
- Autoinflammatorische Erkrankungen

Als prototypische Erkrankung der chronischen Arthritiden gilt die RA, die in dieser Promotionsarbeit den Erkrankungsschwerpunkt setzt und im Folgenden vorgestellt wird (1).

2.1 Definition und Historie

Die RA gilt aufgrund ihrer Häufigkeit und des progredienten Verlaufs als klinisch relevanteste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung (3). Sie wurde früher auch chronische Polyarthritiden genannt und erstmals durch Sir Alfred Baring Garrod im Jahre 1859 als Erkrankungsbild wissenschaftlich-medizinisch beschrieben (4). Es existieren auch erste schriftliche Überlieferungen aus der Wirkungszeit von Aretaios von Kappadokien (um 80-130 n. Chr.), die in der erstmaligen grundlegenden Darstellung der RA durch A. J. Landré-Beauvais (1772-1840) gipfeln (5, 6). Zu den bekanntesten von einer RA-Betroffenen gehört der französische impressionistische Maler Pierre-Auguste Renoir (1841-1919), der trotz immenser Deformitäten an Fingern und Händen mehrere Hundert Gemälde anfertigte (7).

Die destrukturierenden Gelenkveränderungen manifestieren sich meist an den Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln, jedoch können auch die inneren Organe oder die Augen betroffen sein. Das Erkrankungsbild beinhaltet keine eigenständige Krankheitsentität, sondern zeichnet sich durch diverse Krankheitsprozesse aus, deren Ursprung auf genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und deren Interaktion beruht. Zusammenfassend zeichnet sich die RA durch den meist chronischen, systemisch-entzündlichen und häufig progredienten Verlauf aus (1).

2.2 Epidemiologie

Die RA ist die am häufigsten auftretende arthritische entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankung (8). Vorab ist anzumerken, dass die Inzidenzen und Prävalenzen der muskuloskelettalen Erkrankungen und somit auch die der RA aus unterschiedlichen Quellen mit verschiedenen Erhebungsmethoden wie z. B. Krankenkassendaten in voneinander abweichenden zeitlichen und räumlichen Kontexten erhoben wurden und somit unterschiedliche Kohorten den Daten zugrunde liegen (3, 9). Laut der Arbeitsgruppe um Hense et al., die 2016 im Zuge der PROCLAIR-Studie (Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology) eine deutschlandweite Einschätzung der Prävalenz auf Basis von gesetzlichen Krankenkassendaten geben, scheinen die im Abgleich mit den internationalen Studien zu erwartenden Prävalenzen am besten bei Falldefinitionen mit der BSG oder der Bestimmung des CRPs erreicht zu werden (9). Betrachtet man die geschlechts- und altersadjustierten Inzidenzen im Zeitraum von 1995 bis 2007, kristallisiert sich in der von Myasoedova et al. im Jahr 2010 in Minnesota publizierten Studie eine jährliche Inzidenz von 40,9 Neuerkrankungen je 100 000 Erwachsenen heraus, während die Global Burden of Disease-Study (GBD) aus dem Jahr 2017 eine altersstandardisierte Inzidenz von 14,9 Erkrankungen je 100 000 Erwachsenen beschreibt (10, 11). Für Nordamerika wird eine Inzidenz von 22,5 und für Westeuropa von 20,4 angenommen. Das Land mit der höchsten Inzidenz innerhalb Westeuropas ist das Vereinigte Königreich mit 27,5, gefolgt von Irland mit 23,7 und Schweden mit 23,4 Neuerkrankungen je 100 000 Erwachsene (11). In Südostasien wurde die Inzidenz auf lediglich 6,2 Neuerkrankungen je 100 000 Erwachsenen beziffert (12). Hier weist Sri Lanka mit 5,9 Neuerkrankungen im Jahr je 100 000 Erwachsenen die geringste Inzidenz aus (11). Es zeigen sich jedoch bei detaillierter Betrachtung bereits regionale als auch Stadt-Land-Unterschiede bei den Inzidenzen, wie die Daten aus den USA, Schweden und Finnland darlegen (13-15). Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenzen zwischen 1990 und 2017 auf Länderebene, lässt sich festhalten, dass Kanada mit einem Anstieg von 48,2%, Paraguay mit 43,6% und Guatemala mit 36,8% die höchsten Neuerkrankungs- bzw. Diagnoseraten haben, während etwa Schweden einen Rückgang von 16,2% der durchschnittlichen Neuerkrankungsrate je 100 000 Erwachsene verzeichnet (11). Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der RA generell von einer Inzidenz mit 0,1 bis 0,5% der Erwachsenenbevölkerung ausgegangen werden kann (3, 16-18).

Analysiert man die Erkrankungshäufigkeit genauer, ist die von Almutairi et al. im Jahr 2021 veröffentlichte Metaanalyse mit 67 Studien und 742 246 RA-Patienten und einer Kontrollgruppe von insgesamt 211 592 925 gesunden Personen zu berücksichtigen. Die Forschungsgruppe gibt eine weltweite Prävalenz der RA im Zeitraum von 1980 bis 2019 mit

460 Erkrankten je 100 000 Personen an (12). Hingegen weist die GBD (2017) eine altersstandardisierte Prävalenz von 246,6 Erkrankten je 100 000 (24,7%) Personen aus (11). Ebenso zeichnen sich große geografische Prävalenzunterschiede ab. Während die Anzahl der Erkrankten in den USA mit 0,70% am höchsten ist, werden für Europa und Afrika mit 0,54% respektive 0,52% geringere Häufigkeiten verzeichnet. Deutlich geringer wurde die gepoolte Prävalenz mit jeweils 0,30% in Asien und Südamerika beziffert (12). Auch hier weist die GBD (2017) eine schematisch vergleichbare altersstandardisierte Prävalenz aus, jedoch liegen die Werte mit 0,38% für die USA und 0,35% für Westeuropa deutlich unter den Werten der Metaanalyse von Almutairi et al. Ebenso wird in der GBD (2017) die geringste Prävalenz für das westliche Afrika unterhalb der Sahara mit einer Häufigkeit von 0,14% angegeben (11, 12). Berücksichtigt man die nationale Ebene, scheint die RA am häufigsten in Kuba mit 2,67% und Finnland (1,90%) vorzukommen, während Taiwan und Thailand lediglich eine Prävalenz von 0,05 bis 0,12% bzw. 0,12% aufweisen (12). Die GBD (2017) beschreibt die höchste Erkrankungshäufigkeit im Vereinigten Königreich mit 471,8 Fällen je 100 000 Erwachsenen (0,47%), während für Sri Lanka eine Häufigkeit von 0,09% angeführt wird (11). Diese Häufigkeiten werden durch die im Jahr 2018 publizierte Studie von Kiadaliri, Kristensen und Englund gestützt, die eine deutlich höhere RA-Prävalenz in den nordischen Ländern (0,44%) gegenüber dem globalen Vergleich (0,35%) darlegt (19). Dies geht einher mit einer höheren gepoolten Prävalenz von 490 Erkrankten je 100 000 Personen in Ländern mit einem hohen Durchschnittseinkommen (12). Zusammenfassend kann international von einer Prävalenz von 0,3-1% der erwachsenen Bevölkerung ausgegangen werden (3, 9, 16, 18, 20-22). Berücksichtigt man die Prävalenzen der letzten Dekaden, ist ein Anstieg der geschlechts- und altersadjustierten Erkrankungshäufigkeit der erwachsenen Bevölkerung in den USA von 0,62% im Jahr 1995 auf 0,72% im Jahr 2005 zu verzeichnen (10). Ebenso nimmt die RA eine prägnante Rolle bei der Krankheitslast ein. Von 315 berücksichtigten Erkrankungen wurde die RA an Position 16 und von Männern an Position 37 auf die Frage nach den Lebensjahren mit einem Erkrankungsbild in den nördlichen Ländern genannt (19). In einer Subanalyse mit 195 Ländern lagen Grönland, Finnland, Dänemark, Norwegen und Schweden unter den 50 Ländern mit den meisten auf das Alter standardisierten Lebensjahren mit der Erkrankung (19). Zudem konnten Länder wie Kanada, Paraguay und Guatemala mit einer Prävalenzzunahme zwischen 1990 und 2017 von 54,7%, 41,8% und 37,0% starke Anstiege verzeichnen, während beispielsweise in Südafrika oder Schweden die altersstandardisierten Prävalenzen um 16,6% bzw. 15,7% sanken (11). Betrachtet man die Geschlechter differenzierter, zeichnet sich beim weiblichen Geschlecht eine Inzidenz in Höhe von 0,1 bis 0,6‰ und der Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen zwischen 55 bis 64 Jahren ab, wobei ein moderater Anstieg der Inzidenzen zwischen 1995 und 2007 zu verzeichnen war (3, 10, 16, 18, 23). Männer scheinen mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,3‰ und einem Neuerkrankungsalter zwischen 65 und 75 Jahren

deutlich seltener und zudem auch später an einer RA zu erkranken (3, 10, 16, 18, 23). Die Literatur für Deutschland beschreibt im Einklang mit der GBD eine ungefähr dreimal höhere Erkrankungshäufigkeit bei Frauen und einen Erkrankungsspeak zwischen 70 und 74 Jahren und bei Männern zwischen 75 und 79 Jahren für das Jahr 2017 (3, 9, 11, 17). Es ist jedoch anzumerken, dass für beide Geschlechter bereits ein Anstieg in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen zu verzeichnen ist, obwohl die RA in jedem Lebensalter auftreten kann (8, 11). Beschaut man die RA in Deutschland genauer, wird eine mit dem Alter zunehmende Inzidenz von 20 bis 30 Fällen je 100 000 Männer und 50 bis 60 Neuerkrankungen je 100 000 Frauen beschrieben (8). Die Prävalenz in Deutschland wird bei ungefähr 0,8% verortet, wobei die von Wasmus et al. im Großraum Hannover durchgeführte Studie im Jahr 1989 die Prävalenz für Deutschland eher auf 0,91% beziffert (3, 21). Dies bedeutet, dass bis zu 550 000 Personen von einer RA betroffen sind (3, 8, 16). Ebenso zeigen sich im Rahmen des PROCLAIR-Projekts basierend auf Daten der Barmer Ersatzkasse mit 7 155 315 Versicherten geografische Unterschiede innerhalb Deutschlands. Die Ergebnisse deuten auf ein Ost-West- und Nord-Süd-Gefälle mit Hamburg als Ausnahme hin, wenn man die Prävalenzen betrachtet (9). Je nach Rechenmodell und Falldefinition lag die Prävalenz für Deutschland zwischen 0,55 und 1,38%, was mit den bereits genannten Zahlen von ca. 0,8% im Großen und Ganzen übereinstimmt (3, 9, 21, 24). Mit insgesamt 58% war ein hoher Anteil an Patienten mit seronegativer RA zu verzeichnen, wobei dies potenziell mit fehlerhaften Codierungen zu begründen wäre (24). Für Rheinland-Pfalz ergaben sich in Abhängigkeit der verschiedenen Falldefinitionen bei einer Standardisierung auf die deutsche erwachsene Normalbevölkerung folgende Prävalenzen:

Betrachtet man die Patienten, die im Erfassungszeitraum eine BSG-/CRP-Bestimmung erhalten haben, liegt die Prävalenz bei 0,87%. Setzt man eine antientzündliche medikamentöse Therapie voraus, sinkt die Prävalenz in Rheinland-Pfalz auf 0,75%. Unter der Voraussetzung, dass die RA durch einen internistischen Rheumatologen mitbetreut wird, lässt sich lediglich eine Prävalenz von 0,48% ausweisen (9).

Berücksichtigt man die epidemiologische Entwicklung in Deutschland, zeigt sich vorwiegend bei der seronegativen RA ein Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 58 Jahren im Jahr 1996 auf ca. 63 Jahre im Jahr 2016. Der Anteil an Patienten mit einem positiven Rheumafaktor (RF) blieb ebenso ohne substantielle Veränderungen (61 bis 70%, 2009 bis 2016) wie die Geschlechterverteilung von ca. 74 bis 75% (25). In einer von Crowson et al. veröffentlichten Arbeit werden 67% mit einem positiven RF und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) beschrieben (23).

Festzuhalten ist, dass die Prävalenzen in den nördlichen Ländern deutlich höher sind als in den südlichen Ländern. Ebenso lassen sich nicht nur auf kontinentaler oder nationaler Ebene, sondern auch innerhalb eines Landes wie Deutschland Unterschiede in der

Erkrankungshäufigkeit feststellen. Anzumerken ist, dass der zunehmende Anteil an älteren Menschen in der Gesellschaft und die Forcierung der Frühdiagnostik zwangsläufig zu einem Anstieg der RA-Diagnosen führen (26). Während 2005 ca. 79 000 RA-Diagnosen gestellt wurden, stieg die Anzahl auf ungefähr 145 000 im Jahr 2020 deutlich an (26).

Neben den Faktoren weibliches Geschlecht und zunehmendes höheres Alter sowie genetischen Faktoren nehmen das Gewicht und der Rauchstatus eine nicht zu vernachlässigende extrinsische Rolle als Risikofaktoren für eine mögliche Erkrankung ein (17).

2.3 Ätiologie

Die Ursachen der RA sind nach wie vor nicht abschließend geklärt, jedoch zeichnet sich immer deutlicher eine multifaktorielle Entstehung ab, die sich aus verschiedenen Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition zusammensetzt. Die EIRA-Studie (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) begann 1996 und ist bis dato das umfangreichste Projekt, um mögliche Risikofaktoren für eine RA zu erforschen (13, 27). Sieht man sich die Risikofaktoren genauer an, muss zunächst zwischen der seronegativen und der seropositiven RA, bei der die Datenlage deutlich besser ist, unterschieden werden (8).

Es gibt Faktoren wie die Geburt eines Kindes und die Stillzeit, eine späte Menopause ebenso wie einen regelmäßigen relativ geringen Alkoholkonsum von ca. 16 Gramm Alkohol pro Tag an ca. fünf Tagen je Woche, die das Risiko an einer RA zu erkranken reduzieren (28-31). Zudem wird die mögliche protektive Wirkungsweise eines gesunden Mikrobioms in Betracht gezogen (32).

Es existieren weitere Faktoren, die das Erkrankungsrisiko steigern. Zu diesen Faktoren gehören das Alter, weitere Erkrankungsbilder, der Rauchstatus, potenzielles Übergewicht und ein niedriger Bildungsstand respektive sozioökonomischer Status (8, 27, 30, 32, 33). Bei Personen mit spezifischen Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Atemwegserkrankungen oder der Infektion mit dem Bakterium *Porphyromonas gingivalis*, z. B. aufgrund einer schweren Parodontitis, spielt möglicherweise die entsprechende Immunantwort eine Rolle (8, 32, 34-38). Bei Interaktion mit dem Diabetes mellitus wird nach wie vor die Frage der Co-Erkrankung oder des Risikofaktors diskutiert, wobei auch ein inverser kausaler Effekt des Diabetes Mellitus auf die Risikowahrscheinlichkeit möglich ist (35, 36). Ebenso scheinen, wie von Kronzer et al. im Jahr 2021 gezeigt, akute und chronische Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege das Risiko, an einer seropositiven oder seronegativen RA zu erkranken, zu steigern. Dies trifft jedoch nur auf Nichtraucher zu. Bei Rauchern kommen offensichtlich andere Mechanismen zum Tragen (37). Grundsätzlich stellt Rauchen einen unabhängigen, direkt beeinflussbaren Risikofaktor zur Entwicklung einer RA dar (30, 33). Eine im Jahr 2018 veröffentlichte Arbeit von Hedstrom et al. konnte zudem zeigen, dass Rauchen sowohl das Risiko an einer ACPA-positiven als auch an einer ACPA-negativen RA zu erkranken erhöht (38). Hierbei wird von

einer relevanten Schwelle für eine ACPA-positive RA von 2,5 Packyears und für eine ACPA-negative RA von 5 Packyears ausgegangen (38). Zu erwähnen ist, dass die Rauchdauer einen höheren Risikofaktor darstellt als die Intensität. Ein Rauchstopp reduziert die Erkrankungswahrscheinlichkeit, wobei kein Unterschied in der ACPA-negativen RA 20 Jahre nach der Raucherentwöhnung zu verzeichnen ist (38). Unabhängig von der Erkrankungswahrscheinlichkeit zeigen stärkere Raucher ein schlechteres Ansprechverhalten bei einer Anti-TNF-Medikation (Tumor Nekrose Faktor) (39). Dies scheint bei einem positiven RF sogar verstärkt zu sein (39). Für Deutschland lässt sich zwischen 2005 und 2016 mit 52% bzw. 54% ein nahezu konstanter Anteil an rheumakranken Rauchern ausweisen (25).

Das Gewicht spielt als Risikofaktor ebenfalls eine relevante Rolle zur Entwicklung einer RA. Demnach geht ein höheres Gewicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, an einer RA zu erkranken, wobei zu differenzieren ist, ob die Personen übergewichtig oder adipös sind (8, 23, 32, 40, 41). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen erhöht ein bestehendes Übergewicht das Risiko, an einer RA zu erkranken. Frauen und insbesondere jüngere Frauen scheinen davon stärker affiziert zu sein (32, 41-43). Zudem könnte ein positiver Zusammenhang zwischen einem vorhandenen Übergewicht und der Entwicklung einer seronegativen RA bestehen (32, 41, 42). Grundsätzlich scheinen die Patienten bei der Diagnose ein zunehmend höheres Ausgangsgewicht aufzuzeigen (44).

Als weiterer häufig genannter und relevanter Risikofaktor gilt der Bildungsstand. Personen mit einem höheren Bildungsstand, vorrangig mit einem universitären Abschluss, weisen ein geringes Risiko auf, an einer RA zu erkranken als Personen mit einem kürzeren Bildungszugang und dementsprechend häufig geringerer Bildungs- und Ausbildungsdauer (13, 27, 30, 45). In Deutschland lässt sich ein deutlicher Anstieg an Patienten mit längeren und höheren Bildungsabschnitten von 16% im Jahr 1993 auf 31% im Jahr 2016 feststellen (25).

Zusätzlich zu den Umweltfaktoren wird der genetischen Disposition eine hohe Bedeutung zugeschrieben. So zeigt vorwiegend die seropositive RA eine familiäre Häufung (8, 32). Hierbei spielt das Human Leukocyte Antigen (HLA) des Major Histocompatibility Complex (MHC) eine Schlüsselrolle in einer funktionierenden Immunantwort. Die Immunantwort kann in manchen Fällen jedoch überempfindlich oder gestört sein. Mitunter kann dies an genetischen Mutationen im relevanten Genabschnitt liegen. Dies wird auf die sogenannten „shared epitope“, einer β 1-Untereinheit der HLA-DR-Allele, zurückgeführt, die wiederum mit einer Disposition für die RA einhergehen (8, 46-48). Zusammengefasst kann bei einem bestehenden genetischen Risiko die Wahrscheinlichkeit einer RA-Erkrankung mit über 70% vorhergesagt werden (8, 30).

2.4 Klinik

Die RA wird primär aufgrund von systemischen Entzündungsreaktionen mit den destruierten Fingergelenken und den damit einhergehenden Funktionsverlusten assoziiert. Dies ist jedoch bereits das klinische Bild eines fortgeschrittenen Stadiums. Die RA tritt in den Anfängen schubweise auf und impliziert Schmerzen sowie unmittelbare Funktionseinschränkungen. Im Zuge der Chronifizierung stellt sich bei einer nicht erfolgten ärztlichen Betreuung eine Irreversibilität der Beweglichkeit ein. Neben den funktionellen physischen Einschränkungen geht mit dem Erkrankungsbild auch eine Reduktion der Lebensqualität, eine Verminderung der Arbeitsfähigkeit und Entwicklung von psychischen und kardiovaskulären Komorbiditäten einher. Diese für die Klinik relevanten Punkte der RA werden im Folgenden dargestellt (49, 50).

Im Anfangsstadium ist die Einschränkung der Funktion hauptsächlich auf die akute Inflammation und die Schmerzen zurückzuführen, während die Funktionseinschränkung im fortgeschrittenen Stadium bei einer unzureichenden Therapie sich von einer Gelenkdestruktion herleiten lässt (51). Auf Basis des Brigham RA Sequential Study-Registers und den Daten der Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials wurde bei 74% der noch nicht diagnostizierten Patienten im Vorfeld der Studie innerhalb von sechs Monaten ein Schub verzeichnet, wobei die Schubdauer von wenigen Tagen bis zu mehr als zwei Wochen bei 30% bzw. 55% der Patienten reichte (52, 53).

Das lehrbuchartige klinische Bild einer RA zeigt sich in einer erstmals auftretenden symmetrischen Schwellung der geschwollenen Hand-, Fingergrund- (MCPs) und Fingermittelgelenke (PIPs) sowie der Zehengrundgelenke (MTPs) außer Großzehengrundgelenken (MTP-I), Daumensattelgelenken (CMC-I) und Fingerendgelenken (DIPs). Nicht selten sind die Zehen und Füße vor den Händen betroffen (17, 49, 50, 54, 55). Begleitet werden die Schwellungen häufig durch Kompressionsschmerz in sagittaler Ebene oder Schmerzen bei endgradiger Beweglichkeitsprüfung (17, 49).

Die RA äußert sich ebenso unspezifischer in Form von Unwohlsein, einer ausgeprägten Müdigkeit, Fieber und einer Gewichtsreduktion (55). Spezifische klinische Zeichen sind eine Beschwerdedauer von mehr als sechs Wochen, eine ausgeprägte Morgensteifigkeit (> 30 Minuten), eine ulnare Deviation der Fingergrundgelenke, die Knopflochdeformität, die Schwanenhalsdeformität und ein polymyalgieähnlicher Beginn (17, 50, 55-58). Zusätzlich präsentiert sich häufig eine palpierbare extraartikuläre Synovitis (Tenosynovitis, Bursitis) (17, 49, 55). In der Regel präsentiert sich die RA mit mindestens fünf betroffenen Gelenken, sodass sie als Polyarthritits bezeichnet werden kann. Ärztlich unbehandelt manifestiert sich die RA in einer progredienten rapiden Zerstörung der Gelenke mit zunehmendem Funktionsverlust und einer daraus resultierenden völligen Versteifung (51, 55).

Zu betonen ist, dass neben der Klinik der gelenkassoziierten Beschwerden der Fokus zusätzlich auf das Vorhandensein, Auftreten und Management von potenziellen Begleiterkrankungen gelegt werden sollte. Neben den bereits beschriebenen körperlichen Funktionseinschränkungen kann die RA eine Reihe weiterer extraartikulärer somatischer Begleiterkrankungen mit sich bringen. Am häufigsten gehen kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer RA einher, wobei Osteoporose und Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes Mellitus, Gastritis- oder Ulkusanamnese, Nierenerkrankungen, Lungenerkrankungen oder maligne Erkrankungsbilder begleitend auftreten können (17, 49, 50, 59-66). Zudem ist das Mortalitätsrisiko bei RA-Erkrankten um das 1,5- bis 2-fache erhöht (17, 20, 67, 68). Hierbei nehmen die kardiovaskulären Erkrankungsbilder die führende Rolle bei den RA-bedingten Todesursachen ein. Die Herzinsuffizienz mit einer Verdopplung des Sterblichkeitsrisikos kristallisiert sich innerhalb dieser Erkrankungen als tragend heraus (17, 68). Positiv zu vermerken ist, dass sich dieses Risiko bei frühzeitiger DMARD-Therapie zu reduzieren oder sogar zu neutralisieren scheint (20, 69). Die Vielschichtigkeit dieses Erkrankungsbilds zeigt sich darin, dass sich die interstitielle Lungenerkrankung als zweithäufigste Todesursache innerhalb des Erkrankungsprogresses oder sogar in Interaktion mit der Therapie zu etablieren scheint (17, 50, 70, 71).

Eine RA-Erkrankung äußert sich in den meisten Fällen bei den Patienten auch auf psychischer Ebene, indem die Patienten eine Depression oder depressive Symptomatik und/oder eine chronische Erschöpfungssymptomatik, auch Fatigue genannt, aufweisen (17, 63, 72-76).

Wie bereits am Beispiel der interstitiellen Lungenerkrankung dargelegt ist, existiert nicht selten ein kausaler Zusammenhang zwischen Ursachen, Interaktion oder zumindest einer negativen Beeinflussung zwischen der Erkrankung und den Symptomen bzw. der Komorbiditäten, der Therapie und dem Erkrankungsprogress. So lässt sich bei der medikamentösen Therapie und der Osteoporose aufzeigen, dass die Medikation an sich eine potenzielle Komorbidität verursacht oder zumindest deren Verlauf negativ beeinflusst (77-80). Aktuelle Daten der IORRA-Kohorte aus Japan zeigen, dass 14% aller Patienten innerhalb von fünf Jahren eine Knochenfraktur erleiden. Die Wahrscheinlichkeit liegt dabei für Frauen deutlich höher als bei Männern (81). Die PROCLAIR-Studie geht von einer Osteoporoseprävalenz von 26% aus (24). Zudem wird in der Literatur auf eine mindestens schwache Interaktion der RA mit der Fatigue, der Depression und dem Funktionsstatus der körperlichen Inaktivität, dem Schmerz, der Krankheitsaktivität und der Remission eingegangen (72, 75). Ebenso wird ein Zusammenspiel der Depression mit der Fatigue beschrieben (72, 76). In Deutschland wurde in der krankenkassenbasierten PROCLAIR-Studie gezeigt, dass 32% der RA-Patienten eine Depression aufweisen, wobei ein Zusammenhang von Schmerzen, depressiven Symptomen und Schmerzmitteln besteht. PROCLAIR-Patienten mit starken Schmerzen hatten häufiger depressive Symptome (24, 66).

Resümierend legt dieses Kapitel dar, dass es sich bei der RA um ein facettenreiches, komplexes, mit weiteren Manifestationen interagierendes Erkrankungsbild handelt, welches in Klinik und Therapie unter den verschiedenen Aspekten berücksichtigt werden sollte.

2.5 Diagnostik und Klassifikation

Eine schnelle Diagnose und das Treat-to-Target-Behandlungskonzept mit engmaschigem klinischem Monitoring ermöglichen eine schnellere Rückführung in die Remission und mithin ein verbessertes Therapieoutcome. Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine ausführliche und zielführende Diagnose essenziell. Die rheumatologische Diagnose gliedert sich in die Anamnese, in klinische Befunde, Laboruntersuchung und die Verifizierung durch bildgebende Verfahren (49).

2.5.1 Anamnese

Neben einer allgemeinen Erhebung der Vor- und Begleiterkrankungen, einer möglichen bestehenden Medikation, einer vorausgegangenen beschwerdeerklärenden Operation, einer Familien-, Berufs- und Sozialanamnese wird eine gezielte RA-spezifische Erhebung durchgeführt. Hierbei wird erfasst, ob die Schmerzen und Schwellungen seit mehr als sechs Wochen bestehen, die Schwellungen mehr als drei Gelenke betreffen und ein seitensymmetrisches Befallsmuster vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit einer RA nimmt mit der Anzahl der betroffenen Gelenke zu. Ebenso sollte eine Morgensteifigkeit von mindestens 30 bis 60 Minuten bestehen (17, 49, 50, 57, 58, 82-85).

2.5.2 Klinische Untersuchung

Der klinische Befund ist das Fundament zur Bestätigung der Arthritis (50). Der Fokus sollte dabei auf neu auftretende geschwollene Gelenke und die potenzielle Involvierung anderer Organsysteme gelegt werden. Die zum Großteil palpatorisch durchzuführende Untersuchung entspricht der Kongruenz der Klinik, welche in Kapitel 2.4 beschrieben wurde. Meist präsentiert sich die RA an betroffenen Gelenken durch eine palpierbare, prallelastische Weichteilschwellung der Gelenkkapsel, die durch einen Erguss und/oder eine entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Tenosynovitis, Bursitis) verursacht ist und mit einer lokalen Rötung und Überwärmung einhergeht (17, 49, 55). Ebenso zeigt der Patient in der Regel an den geschwollenen Gelenken eine Druckdolenz oder Schmerzen bei einer endgradigen Mobilisationsprüfung (17, 49). Am häufigsten sind die MCPs und PIPs sowie die MTPs außer MTP-I, CMC-I und DIPs betroffen, wobei sich das Erkrankungsbild nicht selten zuerst in den Zehen und Füßen manifestiert (17, 49, 50, 54, 55). Symptomatisch ist ein positiver Gaenslen-Test, der bei sagittaler Kompression der MCPs und MTPs einen Querdruckschmerz auslöst (17). Der Gelenkstatus von 28 Gelenken bietet mit den

Laborwerten BSG oder CRP und der subjektiven Krankheitseinschätzung die Grundlage zur Bewertung der Krankheitsaktivität und der Remission (17, 49, 50, 64, 86-91).

2.5.3 Laboruntersuchungen

Zur Abklärung einer möglichen RA werden sowohl unspezifische Laborparameter wie das BSG und CRP als auch spezifische serologische Entzündungszeichen wie die RF und die ACPA berücksichtigt.

Unter diagnostischen Aspekten nehmen diese Parameter eine relevante Rolle ein, die nicht zuletzt in den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 unterstrichen wurden (17, 49, 83). Sowohl die BSG als auch das CRP reflektieren trotz der RA-unspezifischen Serologie die Krankheitsaktivität optimal (17, 92). Sie sind auch essenzieller Bestandteil der beiden Kompositscores Disease-Activity-Score 28 (DAS28) und Simplified Disease Activity Index (SDAI), die zur klinischen Einschätzung der Krankheitsaktivität und der Remission genutzt werden (49, 83, 86, 89, 90, 93-96). Beide Parameter scheinen vorrangig in der akuten Erkrankungs- und somit Entzündungsphase bestmöglich mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren, wobei weder das Vorhandensein noch das Fehlen der beiden unspezifischen Parameter mit Sicherheit eine Diagnose bestätigen noch vor allem zu Beginn der Erkrankung ausschließen können (17, 92, 97).

Bei ca. 65 bis 80% der RA-Patienten liegt ein positiver RF vor, ebenso bei 5% der gesunden Bevölkerung. Mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) konnte laut der Arbeitsgruppe um Saraux et al. bereits 2002 eine Spezifität von 80% und eine Sensitivität von ca. 70% konstatiert werden (17, 98). Als weitere wichtige Laborparameter werden die Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP) sowie die Antikörper gegen mutiertes und nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV bzw. Sa) und die Antikörper gegen citrulliniertes Fibrinogen allgemein als ACPA zusammengefasst, wobei diese größtenteils eine Kreuzreaktion zueinander aufweisen (17, 99). ACPA zeigen ca. 40 bis 60% der RA-Patienten (100). Die Sensitivität liegt mit ungefähr 62 bis 76% auf einem vergleichbaren Niveau mit dem RF, wobei je nach cyclischem Peptid von einer Sensitivität von bis zu 90% ausgegangen werden kann. Jedoch zeigen diese eine deutlich höhere Spezifität (17, 99, 101-105). ACPA besitzen darüber hinaus einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. Dies bedeutet, dass ein positiver ACPA-Status der Manifestation um fünf bis zehn Jahre vorausgehen kann (17, 50, 106, 107). Ein positiver Antikörperstatus beschreibt häufig bereits im frühen Stadium der Erkrankung einen schweren, gelenkzerstörenden Verlauf inklusive hoher Erkrankungsaktivität (17, 103, 105, 108, 109). Bei etablierter Erkrankung ändert sich der ACPA-Status. Er eignet sich ebenso wie der RF lediglich zur Momentaufnahme und nicht zur Verlaufskontrolle (17, 110-113).

2.5.4 Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren sind ein wichtiger Bestandteil der rheumatologischen Diagnostik und daher auch beim Erkrankungsbild der RA wesentlich, vor allem weil sich eine Gelenkerosion bereits in einem frühen Stadium nach 6 bis 24 Monaten manifestiert (17, 54, 113, 114). Eine dorsovolare Röntgenuntersuchung der Hände und Füße ist zu präferieren. Sie belegt beim Vorliegen erosiver Gelenkveränderungen die Erkrankung der RA (17, 83). Alternative bzw. ergänzende bildgebende Verfahren wie die Dopplersonografie oder die Magnetresonanztomografie ermöglichen teilweise eine frühere Diagnostik und eine Validierung der Diagnose aufgrund des Einbezugs möglicher Weichteilveränderungen (17, 49, 50, 115). Aufgrund der hohen Sensitivität, vorwiegend bei der MRT-Untersuchung, liegt auch bei Gesunden eine vergleichbare hohe Rate an Auffälligkeiten vor, deren Einschätzungen eines großen Erfahrungsschatzes bedürfen. Daher wird in den EULAR-Richtlinien von 2016 zum Management der frühen RA vorgeschlagen, das MRT nur in sehr schwierigen Fällen oder bei Patienten mit bestimmten Formen von Arthritis anzuwenden und die Forschung im Bereich der Bildgebung fortzuführen (17, 49). Zur Diagnostik einer RA ist eine klinische Untersuchung erforderlich. Hierbei sollte auf mögliche nicht begründbare Gelenkschwellungen seit mindestens sechs Wochen, ein polyartikuläres, potenziell symmetrisches Verteilungsmuster und eine Morgensteifigkeit von mehr als 60 Minuten geachtet werden (17). Additiv sollten verdachtsprüfende unspezifische Laborparameter wie das CRP und die BSG erhoben werden, während andererseits mit dem Nachweis von RF und ACPA der Verdacht auf eine RA erhärtet werden kann (17). Die Diagnostik sollte durch eine Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der Synovitis ergänzt werden. Als Alternative kann die MRT-Untersuchung auch bei besonders schweren Verläufen dienen (49).

2.5.5 Scores zur unterstützenden Diagnostik, Klassifikation und Erkrankungseinschätzung der frühen Rheumatoiden Arthritis

Die Diagnose der frühen RA stellt sich aufgrund der Abgrenzungsfähigkeit vorwiegend zu Beginn der Erkrankung gegenüber ähnlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungsbildern als herausfordernd dar. Für die frühe RA existieren keine definitiven Diagnosekriterien. Jedoch gibt es mittlerweile mehrere Komposit-Scores, um die Krankheitsaktivität und den Remissionsstatus zu objektivieren (64). Kriterien zur Klassifikation gibt es bereits seit 1958 und mit den ACR/EULAR-Kriterien von 2010 werden zusätzlich erstmals diagnoseähnliche Klassifikationskriterien berücksichtigt (1). Sie lösen die Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association (ARA) von 1987 ab, die auf einem fortgeschrittenen Erkrankungsbild und einer damit einhergehenden fehlenden Sensitivität basieren. Zudem wurden die ACPA berücksichtigt (17, 83, 116-118). Die Anwendungsvoraussetzung gemäß Tabelle 1 ist das Vorhandensein einer gesicherten Synovitis in mindestens einem Prädilektionsgelenk ohne

Hinweis auf eine andere Ursache wie ein Trauma (17, 83). Wenn nach Addition der Punktwerte ein Summenscore von mindestens sechs Punkten erreicht wird, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden (17, 83).

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis von 2010 (17, 83)

Geschwollen/ schmerzhaft	Serologie	Akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
≤ 1 (mittel)großes Gelenk	RF & ACPA negativ	CRP & BSG normal	< 6 Wochen	0
2 - 10 (mittel)große Gelenke		CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1 - 3 kleine Gelenke	RF oder ACPA niedrig positiv			2
4 - 10 kleine Gelenke	RF oder ACPA hochpositiv			3
> 10 Gelenke; ≥1 kleines				5

Disease-Activity-Score

Der DAS28 wurde Mitte der 1990er-Jahre von der EULAR (EULAR response criteria) entwickelt und validiert. Zusätzlich wurde er mit den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem American College of Rheumatology (ACR) verglichen (93, 94). Er ersetzt den von der EULAR seit 1983 verwendeten 44 Gelenke erfassenden DAS-44 (88, 89, 119). Der DAS28 wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung eingesetzt, um die Krankheitsaktivität der RA zu beschreiben und deren Verlauf zu erfassen (86, 89, 93, 94).

Ebenso wird er in seiner Anwendung auch auf weitere Erkrankungsbilder wie die PsA übertragen, wobei dort die Beteiligung der Haut nicht berücksichtigt wird (120).

Der DAS28 besteht aus drei Teilen, die zu einem Kompositscore verrechnet werden (17, 86-89):

1. Die Erfassung der Anzahl der druckempfindlichen (TJC) und geschwollenen Gelenke (SJC) erfolgt auf Basis der Palpation der Synovitis bzw. Synovialis von 28 vordefinierten Lokalisationen über dem dorsolateralen Gelenkspalt (siehe Abbildung 1). Berücksichtigt werden das Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und das Kniegelenk auf beiden Körperseiten sowie die Metakarpophalangeal- und die proximalen Interphalangealgelenke. Mögliche Arthrosen werden nicht berücksichtigt (83).
2. Die Messung der BSG geschieht in mm/h, die des CRPs in mg/dl.

3. Die Einschätzung der subjektiven aktuellen Krankheitsaktivität (AKAP) aus Sicht des Patienten wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 cm bzw. 0 bis 100 mm erfasst.

Die ermittelten Parameter werden mit folgender Formel für den DAS28 BSG berechnet:

$$\text{DAS28 (BSG)} = 0.56 \times \sqrt{\text{Anzahl TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{Anzahl SJC}} + 0.70 \times \ln(\text{BSG}) + 0.014 \times \text{AKAP}$$

Je nach Version kann die BSG (mm/h) durch den CRP-Wert (mg/l) ersetzt werden:

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0.56 \times \sqrt{\text{Anzahl TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{Anzahl SJC}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{AKAP} + 0,96$$

Der DAS28 kann einen Wert bis 10 annehmen, wobei beim DAS28 BSG von < 2,6 von einer Remission gesprochen wird. Werte zwischen 2,6 bis 3,2 werden als niedrige Krankheitsaktivität und Werte zwischen 3,2 bis 5,1 als mittlere Krankheitsaktivität bezeichnet. Ab einem Score von > 5,1 spricht man von einer hohen Krankheitsaktivität (64, 87, 88). Tabelle 2 ermöglicht einen Überblick über die DAS28 BSG-Werte.

Tabelle 2: Übersicht über die DAS28 BSG-Werte

DAS28 BSG	Krankheitsaktivität
Unter 2,6	Remission
2,6 bis 3,2	Niedrige Krankheitsaktivität
3,2 bis 5,1	Mittlere Krankheitsaktivität
Über 5,1	Hohe Krankheitsaktivität

Der DAS28 wird unter Berücksichtigung der Laborparameter BSG und CRP zur Bestimmung unterschiedlicher Aktivitätsstufen genutzt. Obwohl noch keine adäquate DAS28 CRP-Validierung der Krankheitsaktivität-Scores vorliegt, hat sich herauskristallisiert, dass der DAS28 CRP die Krankheitsaktivität unterschätzt und die Remission bzw. die niedrige Krankheitsaktivität überschätzt, sofern die gleichen Referenzwerte wie für den DAS28 BSG genutzt werden. Daher sollten für den DAS28 CRP andere Referenzwerte angenommen werden (87, 121-124). Beim DAS28 CRP spricht man bei einem Wert < 2,3 von einer Remission. Werte zwischen 2,3 bis 3,8 werden als niedrige und Werte zwischen 3,8 bis 4,9 als mittlere Krankheitsaktivität bezeichnet. Ab einem Score von > 4,9 spricht man von einer hohen Krankheitsaktivität (124, 125). Abhängig von der Medikation sollte, wie bei der Verabreichung von Tocilizumab, berücksichtigt werden, dass in diesem Fall eine Beeinflussung der DAS28 BSG besteht und folglich das DAS28 CRP genutzt werden soll (126).

Tabelle 3: Übersicht über die DAS28 CRP-Werte

DAS28 CRP	Krankheitsaktivität
Unter 2,3	Remission
2,3 bis 3,8	Niedrige Krankheitsaktivität
3,8 bis 4,9	Mittlere Krankheitsaktivität
Über 4,9	Hohe Krankheitsaktivität

Häufiger werden die Remissionskriterien des ACR und der EULAR aufgrund von Schmerzen oder der Fatigue nicht erreicht, obwohl laut DAS28 eine Remission besteht. Daher sind zusätzlich zu den objektiven Laborparametern die subjektiven Einschätzungen der Patienten essenziell (25, 127). Grundsätzlich wird mittlerweile die Messung der Remission mithilfe des DAS28 als kritisch betrachtet, da bei einer DAS28 BSG $< 3,2$ und $< 2,6$ immer noch eine radiologische Progredienz besteht und somit beim Patienten eine funktionelle Verschlechterung stattfinden kann (90, 128).

Daher sollte entsprechend der aktuellen deutschen S2e-Leitlinie zur Erfassung der Remission der Simple Disease Activity Index (SDAI) verwendet werden, um das von der EULAR anvisierte Hauptziel Remission mittels der Treat-to-Target-Therapie zu überprüfen (49, 50, 64, 90, 95, 96).

Simple Disease Activity Index

Der SDAI ist ein sich mit dem DAS28 überlappender Kompositscore, der sich durch einen deutlich anwendungsorientierteren, stringenteren Algorithmus unter der Berücksichtigung der Krankheitseinschätzung durch den Arzt auszeichnet (129-131).

Er besteht aus vier Teilen, die sich wie folgt zusammensetzt (17, 91, 129, 130):

1. Die Erfassung der Anzahl der druckempfindlichen (TJC) und geschwollenen Gelenke (SJC) erfolgt auf Basis der Palpation der Synovitis bzw. Synovialis von 28 vordefinierten Lokalisationen über dem dorsolateralen Gelenkspalt (siehe Abbildung 1). Berücksichtigt werden das Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und das Kniegelenk auf beiden Körperseiten sowie die Metakarpophalangeal- und die proximalen Interphalangealgelenke. Mögliche Arthrosen werden nicht berücksichtigt (83).
2. Die Einschätzung der subjektiven aktuellen Krankheitsaktivität (AKAP) aus Sicht des Patienten wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 cm bzw. 0 bis 100 mm festgehalten.
3. Die Einschätzung der subjektiven aktuellen Krankheitsaktivität (AKAA) aus Sicht des Arztes wird mittels einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 cm bzw. 0 bis 100 mm vollzogen.
4. Die Messung des CRPs wird in mg/dl vollzogen.

Die erfassten Parameter werden mit folgender Formel berechnet:

$$\text{SDAI} = \text{Anzahl TJC} + \text{Anzahl SJC} + \text{AKAP} + \text{AKAA} + \text{CRP}$$

Tabelle 4: Übersicht über die SDAI-Werte

SDAI	Remissionsstatus
Unter 3,3	Remission
3,4 bis 11,0	Niedrige Krankheitsaktivität
> 11 bis ≤ 26	Mittlere Krankheitsaktivität
Über 26	Hohe Krankheitsaktivität

Ein Scorewert von unter 3,3 wird als Remission eingestuft, während die niedrige Krankheitsaktivität im Bereich 3,4 bis 11,0 anzusiedeln ist. Eine mittlere respektive hohe Krankheitsaktivität liegt bei einem SDAI von 11 bis 26 oder größer 26 vor.

Die folgende Abbildung 1 stellt die für den DAS28 und SDAI zu berücksichtigenden 28 Gelenke dar (siehe Tabelle 4).

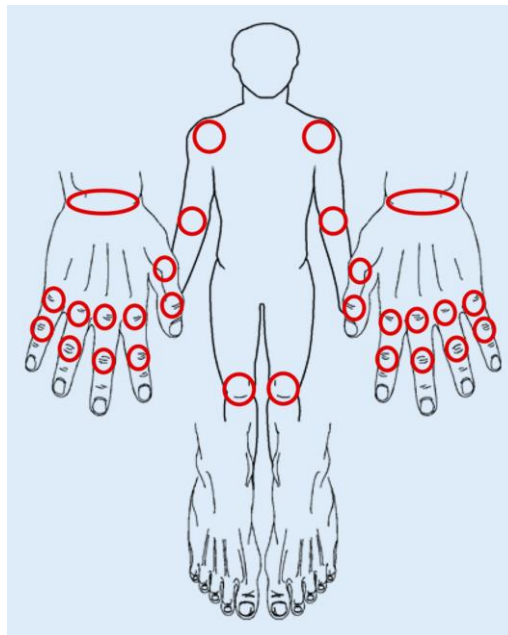


Abbildung 1: Relevante Gelenke zur Bestimmung des DAS28 und des SDAI (17)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Diagnostik einer RA komplex ist und einer großen Erfahrung und Expertise bedarf.

2.6 Therapie

Grundsätzlich sollte ein Patient, bei dem der Verdacht auf eine frühe RA besteht, an einen Rheumatologen zur finalen Abklärung überwiesen werden. Der Arzt kann die Diagnose verwerfen oder bestätigen und bei Erfordernis die entsprechende Therapiestrategie auf Basis

der Diagnostik initiieren (49). Eine rheumatologische Vorstellung innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn und eine frühestmögliche Diagnose, optimalerweise innerhalb der ersten drei Monate nach Beschwerdebeginn in Kombination mit einer gezielten Therapie unter Einbezug des Patienten stellen die Grundlage einer optimalen Behandlung, dem Erreichen der Remission und dem bestmöglichen Outcome dar (17, 49, 95, 132, 133). Von einer frühen RA ist die Rede, wenn die Therapie innerhalb von einem Jahr nach Symptombeginn initiiert wird (49). Die Therapie fußt dabei auf dem Treat-to-Target-Prinzip. Das ausgewiesene Ziel ist das Erreichen einer klinischen Remission in Kombination mit einer regelmäßigen Überwachung der Krankheitsaktivität, der unerwünschten Ereignisse, der Nebenwirkungen und der Komorbiditäten. Diese fungieren als Entscheidungshilfe für die Wahl und Änderung der Behandlungsstrategie zum Erreichen dieses Ziels (17, 49, 64, 95). Eine fundierte und erfolgreiche Therapie basiert zusätzlich zur essenziellen medikamentösen Therapie auf der Schulung und Einbeziehung der Patienten. Auch eine Zusammenarbeit mit zusätzlichen Experten aus dem Gesundheitsbereich ist erstrebenswert. Das oberste Behandlungsziel ist das Erreichen der klinischen Remission und das Vermeiden von Gelenkdestruktionen. Diese Ziele werden laut der Arbeitsgruppe von van Nies et al. aus dem Jahr 2015 gewährleistet, wenn die Therapie innerhalb eines Zeitraums von 12 bis 14 Wochen initiiert wird (49, 64, 134). Mögliche medikamentöse und adjuvante Therapieansätze werden im Folgenden dargestellt.

2.6.1 Medikamentöse Therapie

Die Therapie der frühen RA hat sich in den letzten Jahren dank neuer, wirksamerer Diagnose- und Therapiekonzepte stark verbessert. Bei bestehenden Symptomen ohne endgültige Diagnosesicherung können überbrückend und bedarfsorientiert orale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder Analgetika nach WHO-Schema verabreicht werden, bevor die Therapie mit DMARDs und/oder Glukokortikoiden initiiert wird (17). Als medikamentösetherapeutisches Mittel der Wahl dienen die DMARDs. Man unterscheidet zwischen konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs), zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs/Biologika). Diese werden auf Therapieversagen aufbauend verordnet. Bei Verschreibung von DMARDs wird der Zeitraum von 4 bis 16 Wochen bis zum individuellen Ansprechen auf die Therapie mit zusätzlichen Glukokortikoiden überbrückt (17, 50, 64, 95). Gemäß den Leitlinien gilt es, die Therapie anzupassen, wenn nach sechs Monaten das Therapieziel nicht erreicht ist (64, 95, 135). Im Folgenden wird auf die Gruppe der DMARDs und die Glukokortikoide genauer eingegangen.

DMARDs

Mithilfe konventioneller synthetischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika (csDMARDs) kann das Fortschreiten der RA verlangsamt werden (49, 136, 137). Methotrexat (MTX) ist nach

wie vor das wichtigste Medikament zur Behandlung der RA und hat gemäß der EULAR den Status als „Anchor Drug“ (49, 64, 95). Es ist nicht nur ein wirksames Monotherapeutikum, sondern bildet auch die Grundlage für Kombinationstherapien mit Glukokortikoiden und den csDMARDs, bDMARDs oder tsDMARDs (95). Während eine Starttherapie mit MTX bei ca. 20 bis 30% der Patienten zur Remission führt, erreicht die Kombination mit Kortikoiden eine Remissionsrate von 74% nach 16 Wochen respektive bis zu 60,2% nach einem Jahr (17, 138-142). Unabhängig davon, ob eine orale oder subkutane Verabreichung stattfindet, sollte innerhalb von vier bis sechs Wochen auf eine wöchentliche Dosis von etwa 0,3 mg je kg Körpergewicht eskaliert werden (95, 143). In der westlichen Hemisphäre liegt die optimale therapeutische Dosis bei etwa 10-25 mg (50, 95, 144). In Deutschland wird MTX am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Leflunomid, Sulfasalazin und Cyclosporin (17). Falls MTX aufgrund von Kontraindikation nicht anwendbar ist, soll die Therapieinitiierung mit Leflunomid mit je 20 mg pro Tag oder mit Sulfasalazin mit je 200 mg pro Tag stattfinden (64).

Die initiale MTX-Monotherapie gilt gegenüber der csDMARD-Kombination als überlegen und sollte bevorzugt werden (17, 145). Bei Therapieversagen der MTX-Monotherapie gestaltet sich die Datenlage divergenter und die Kombinationsbehandlung ist zu forcieren (17, 146). Anhand zweier Metaanalysen werden im Zuge der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Management der frühen RA die Therapiesicherheit und insbesondere die Toxizität von csDMARDs thematisiert (17). Letztlich brechen 30,3% der Patienten die Therapie mit csDMARDs nach einem Jahr ab, wobei für die Hälfte die Toxizität der Absetzgrund ist (17, 147, 148). Dennoch zeichnet sich für MTX das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis ab (17). Ein erheblicher Fortschritt in der medikamentösen Therapie gelang 2001 mit der Einführung der bDMARDs. Bis 2016 erhielten 28% der RA-Patienten eine bDMARD-Therapie, welche in 60% der Fälle mit konventionellen csDMARDs wie MTX kombiniert wurde (25). Die am häufigsten eingesetzten Medikamente sind Etanercept und Adalimumab noch vor Rituximab oder Tocilizumab (25). Anhand der aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der RA mit synthetischen und biologischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten wurde dargelegt, dass bDMARDs und tsDMARDs eine durchschnittlich vergleichbare Wirksamkeit aufweisen und daher keiner dieser Substanzen aus Gründen der Wirksamkeit der Vorzug gegeben werden sollte (95).

Grundsätzlich zeigte sich hinsichtlich der Remission die Kombinationstherapie von MTX und TNF-Inhibitoren gegenüber der MTX-Monotherapie als überlegen (17, 149). Patienten mit langanhaltender hoher Krankheitsaktivität haben ein deutlich erhöhtes Sterberisiko. Eine wirksame Kontrolle der Krankheitsaktivität senkt die Sterblichkeit. TNF α -Inhibitoren und Rituximab scheinen herkömmlichen DMARDs bei der Verringerung dieses Risikos überlegen zu sein (20). Überdies ist es möglich, durch bDMARDs eine schnelle und nachhaltige Krankheitskontrolle zu erreichen, die sogar in einer Stagnation der Gelenkdestruktion

resultieren kann (49, 150, 151). Dem gegenüber steht ein leicht erhöhtes Infektionsrisiko im Zuge einer bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie, wovon 1% einen schweren Verlauf aufzeigen (17, 20, 152). Dies geht mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews von Ramiro et al. aus dem Jahr 2017 einher, die bei einer bDMARD-Therapie, unabhängig vom einzelnen Medikament, ein etwas höheres Risiko für einen schweren Infektionsverlauf im Vergleich zu den csDMARDs ausweisen (17, 153). Als weiteres Risiko ist die Möglichkeit einer Reaktivierung von Tuberkulose und die Entwicklung von Malignomen im Zuge einer bDMARD-Therapie gegeben, wobei letzteres noch in Beobachtungsstudien zu klären ist (17, 153). Resümierend kann die Gabe von csDMARDs, bDMARDs und Januskinase-Inhibitoren (JAK) als vergleichsweise sicher bezeichnet werden, solange Kontraindikationen berücksichtigt werden (154). Die nachfolgende Tabelle 5 vermittelt einen zusammenfassenden Überblick über die für das Erkrankungsbild der RA zugelassenen DMARDs (17, 50).

Tabelle 5: Überblick zu den für die RA zugelassenen DMARDs (17, 50, 155-157)

Klasse	Wirkstoff	Zielebene
csDMARDs	Azathioprin	Keine Angabe
	Cyclosporin	Keine Angabe
	Hydroxychloroquin Chloroquin (Antimalariamittel)	Unbekannt
	Leflunomid	Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH)
	Methotrexat (MTX)	Dihydrofolatreduktase (DHFR)
	Sulfasalazin	Unbekannt
	tsDMARDs	Baricitinib
Tofacitinib		Januskinase 1, 2 (JAK)
Upadacitinib		Januskinase 1 (JAK)
Filgotinib		Januskinase 1 (JAK)
bDMARDs	Abatacept	CD 80/86 8
	Adalimumab	Tumor Nekrose Faktor (TNF)
	Anakinra	Keine Angabe
	Certolizumab	Tumor Nekrose Faktor (TNF)
	Etanercept	Tumor Nekrose Faktor (TNF)
	Golimumab	Tumor Nekrose Faktor (TNF)
	Infliximab	Tumor Nekrose Faktor (TNF)
	Rituximab	CD 20 (B-cell)
	Sarilumab	Interleukin-6 (IL)
	Tocilizumab	Interleukin-6 (IL)

Gemäß der aktuellen Leitlinie zur Behandlung einer frühen Arthritis besteht große Evidenz, dass ein möglichst früher Einsatz von DMARDs den Outcome der RA-Therapie positiv beeinflusst (17).

Dies gilt vor allem für:

- Die radiologische Progression
- Den Erhalt und die Wiederherstellung des Funktionsstatus
- Das Erreichen einer (anhaltenden) Remission
- Eine Reduktion der erhöhten Mortalität
- Die mögliche Entwicklung einer RA (17).

Der Einsatz eines DMARDs vor gesicherter Diagnose ist grundsätzlich nicht zu empfehlen (64). Hierzu bedarf es weiterer Studien. Eine möglichst frühzeitige Therapieinitiierung setzt jedoch eine möglichst frühe Diagnose voraus.

Glukokortikoide

Die systemische Gabe von Glukokortikoiden reduziert Schmerzen und Schwellungen, wirkt entzündungshemmend und vermindert den strukturierten Progress der Erkrankung. Daher haben sich die Glukokortikoide in der Therapie der frühen RA bewährt (17, 49, 158). Ebenso werden sie direkt zu Therapiebeginn genutzt, um den Zeitraum bis zur Wirkungsentfaltung der csDMARDs zu überbrücken (17, 64, 95). Eine Startdosis von 30 mg gilt als Standard bei Therapiebeginn. Innerhalb von acht Wochen sollte der Dosisbereich auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon/je Tag reduziert werden. Nach weiteren drei bis sechs Monaten sollte die Therapie beendet werden (17, 49, 64, 95, 142, 159). Eine langfristige Dosis von über 5 mg je Tag gilt als bedenklich (17, 160). Jedoch bringt die Gabe auch Nebenwirkungen mit sich wie ein erhöhtes Frakturrisiko, Infektionsrisiko und Herz-Kreislauf-erkrankungen (17, 78, 161). Folglich sollte eine möglichst geringe Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum, der sechs Monate nicht überschreitet, verabreicht und durch Knochendichtemessungen respektive Osteoporoseprophylaxe ergänzt werden (17, 49, 80). Für Deutschland wurde erfreulicherweise seit Beginn der Kerndokumentation ein Rückgang der Glukokortikoide verzeichnet. Bei einem Gesamtanteil von 45% der RA-Patienten, die Glukokortikoide erhielten, reduzierte sich der Anteil derer, denen eine Prednisolon- Äquivalentdosis über 7,5 mg je Tag verabreicht wurde, von 28% im Jahr 1996 auf 12% im Jahr 2016. Es ist jedoch davon auszugehen, dass fast 50% der langjährigen RA-Patienten dauerhaft mit Glukokortikoiden behandelt werden (25).

2.6.2 Adjuvante Therapieansätze

In Ergänzung zur medikamentösen Therapie erlangen adjuvante Behandlungsmaßnahmen eine zunehmende Bedeutung. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie kommen verschiedene

Formen wie Physiotherapie, Ergotherapie, Funktionstherapie, Sport- und Bewegungstherapie sowie psychotherapeutische Ansätze, Ernährungsanpassung und Patientenschulungen zur Anwendung (17, 162-165). Diese sind unter dem ganzheitlichen Therapieansatz zusammengefasst (17, 166, 167).

Adjuvante Therapieansätze sind mittlerweile für eine Vielzahl der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen in den nationalen und internationalen Leitlinien verankert. Sie bieten große Schnittmengen mit den EULAR-Empfehlungen zur Einführung von Selbstmanagement-Strategien (17, 49, 165, 168-170). In einer europaweiten Umfrage der EULAR in 35 Ländern mit 1873 Patienten und 1131 Rheumatologen wurden adjuvante Therapieansätze und der Zugang zu Fachinformationen häufig einen hohen Stellenwert zugesprochen. Gleichzeitig wurden Punkte wie die Vermittlung von Informationen zur Patientenorganisation (41%/38%), die Modifikation zu einem gesunden Lebensstil (36%/19%), der Zugang zur Ergo- und Physiotherapie (34%/37%), gezielte Trainingsempfehlungen (37%/20%) und der korrekte Umgang mit Hilfsmitteln inklusive Ergonomieschulungen als zentrale Engpässe von den Patienten und den Rheumatologen in der aktuellen Versorgung beschrieben (171).

Eine gewichtige medizinische Verankerung erfuhren die adjuvanten Therapien erstmals im Jahr 2018 durch die Empfehlungen der EULAR zur körperlichen Aktivität bei entzündlichen Arthritiden und Arthrose (172). Die Bewegungs- und Trainingsempfehlungen orientieren sich an den allgemeinen Bewegungsempfehlungen des American College of Sports Medicine und der American Heart Association (173-176). Für Deutschland gelten diesbezüglich die „Nationalen Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung“, die sich an die obigen anlehnen (177). Die Empfehlungen differenzieren zwischen allgemeiner körperlicher Aktivität und spezifischen Trainingsempfehlungen für Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit und neuromuskuläres Training. Es wird empfohlen an bis zu fünf Tagen der Woche eine moderate körperliche Aktivität von 30 bis 60 Minuten am Tag (150 Minuten/Woche) oder 20 bis 60 Minuten (75 Minuten/Woche) eine anstrengende körperliche Aktivität zu absolvieren. Die Aktivitätsniveaus sind auch kombinierbar und um jeweils zwei bis drei Kräftigungs-, Mobilitäts- und neuromuskuläre Trainingseinheiten je Woche zu erweitern (162, 172-174, 176, 178).

Regelmäßige Bewegung verfolgt unabhängig von der Aktivitätsintensität zwei wesentliche Ziele: Einerseits soll die RA positiv beeinflusst werden, andererseits sollen potenzielle Komorbiditäten und Risiken wie Osteoporose, Fatigue, Depression, Übergewicht oder kardiovaskuläre Probleme vermieden werden (59, 77, 162, 179-182). So zeigte sich bei RA-Erkrankten innerhalb der deutschen Registerdaten CAPEA (Course and Prognosis of Early Arthritis-Kohorte), RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Observation of Biologic Therapy) und Nationale Datenbank der Regionalen Kooperativen Rheumazentren ein durchschnittlich höherer Body-Mass-Index (BMI) als in der Normalbevölkerung (183). Ebenso scheinen

Personen mit Übergewicht seltener eine Remission zu erreichen (184). Der positive Einfluss der Bewegung und des Trainings auf die Komorbiditäten, die auch als eigenständige Erkrankungsbilder oder unabhängig von der RA auftreten können, ist hinlänglich wissenschaftlich belegt (180, 185-192).

Fokussiert man sich auf die Auswirkung der adjuvanten bewegungsorientierten Ansätze, ist das Ziel, den Kreislauf aus Schmerzen, muskulären Verspannungen und der darauffolgenden Schonhaltung, der Minderperfusion und der darin resultierenden Bewegungseinschränkung, die wiederum zu Schmerz führt, zu durchbrechen (163, 180). In Kombination mit der zunehmenden Gelenkdestruktion im fortgeschrittenen Stadium sollte das Ziel sein, ergänzend zur medikamentösen Therapie die Beweglichkeit und Kräftigung zu fördern (49, 95, 163, 193). Lediglich der positive Einfluss auf die Krankheitsaktivität und die Entzündungsmarker lässt nach wie vor kein homogenes Fazit zu (180, 191, 194-198). Grundsätzlich spielt auch hier die zeitliche Komponente eine nicht unerhebliche Rolle. Gemäß der Arbeitsgruppe um Daien et al. scheint ein Therapiebeginn drei Monate nach Symptombeginn bessere klinische und radiologische Resultate zu erzielen als bei Patienten, die erst nach drei Monaten behandelt wurden (199).

Die körperliche Leistungsfähigkeit in Form der Kraft und der aeroben Kapazität kann dabei durch verschiedene Umfänge und Intensitäten bis zu hochintensivem Intervalltraining verbessert werden (180, 191-194, 197, 200-204). Körperliches Training ist sicher und förderlich. Es besteht kein Hinweis darauf, dass dadurch die Schubwahrscheinlichkeit oder die Gelenkdestruktion erhöht wird (172, 180, 204, 205). Im Rahmen adjuvanter Therapieansätze zeigen sowohl die Physiotherapie als auch die Ergotherapie größtenteils positive Effekte auf die Beweglichkeit und die Fähigkeit des Selbstmanagements, aber nicht auf die Krankheitsaktivität (49, 206, 207). Hingegen zeigt die Hydrotherapie heterogene Ergebnisse (49, 194, 208).

Zusätzlich zu bewegungsbezogenen Therapieansätzen rücken ernährungsmedizinische Ansätze immer weiter in den Fokus der RA-Therapie. Neben grundsätzlichen Ernährungsvarianten und Forschungsansätzen wie einer veganen oder mediterranen Ernährung wird auch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren aufgrund des antiinflammatorischen Effekts untersucht und empfohlen (162, 209-214). Ebenso bewirkt die Kombination von körperlichem Training und mediterraner Ernährung positive Ergebnisse bei der Lebensqualität (215). Entgegen der wissenschaftlich unumstrittenen positiven Wirkung von Rehabilitationsmaßnahmen und Methoden der physikalischen Therapie werden diese viel zu selten strukturiert, angeboten, langfristig verschrieben und durchgeführt (25, 205, 216-218). Trotz der evidenzbasierten und einschlägigen positiven Wirkung adjuvanter Therapien wie Sport- und Bewegungstherapie, Physiotherapie, Ergotherapie und rheumaspezifisches Funktionstraining wird einzig die Physiotherapie häufiger verordnet, während alle anderen

genannten nichtmedikamentösen Therapien seit 2008 unter 5% liegen (25). Albrecht und Huscher weisen im Jahr 2017 geringfügig bessere Daten aus. Demnach erhalten 26% der RA-Patienten Physiotherapie, 5% Ergotherapie und 4% Funktionstraining, während keine Angaben zur Sport- und Bewegungstherapie gemacht wurden (216). Die Forcierung dieser Therapien würde sich unter dem Aspekt der immer wichtiger werdenden Osteoporose-Prophylaxe anbieten (47% bei der RA), da vor allem das körperliche Training einen positiven Effekt in der Prävention und Behandlung der Osteoporose einnimmt (25, 77, 162). Grundsätzlich zeigt ein stationärer Rehabilitationsaufenthalt von drei Wochen bessere Ergebnisse bezogen auf die Funktion und Krankheitsaktivität als ein heimbasiertes Programm (17, 219). Therapie übergreifend kann festgehalten werden, dass das Ansprechverhalten des Patienten auf die Therapie in einem ein- bis dreimonatigen Intervall überprüft werden soll, um das Therapieziel kontinuierlich abzugleichen, gegebenenfalls nachzujustieren, bis dieses erreicht und gefestigt ist (17, 49, 95). Vor allem die Patientenangaben zur persönlichen Lebensqualität, der Fatigue und zur körperlichen Funktionsfähigkeit stellen elementare Angaben für die Therapiebewertung dar (49, 220, 221).

Die interdisziplinäre Leitlinie zum Management der frühen RA und das Update zu den EULAR-Empfehlungen zum Management der frühen Arthritis fassen folgende klinische Parameter zur Überprüfung des Therapieansprechens als relevant zusammen (17, 49):

- Subjektive Einschätzung des Patienten
- Subjektive Einschätzung des Arztes
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, gegebenenfalls ergänzend erfasst durch Arthrosonografie)
- Dauer/Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z. B. Morgensteifigkeit)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität inklusive Fatigue
- Funktionsstatus

Ergänzt werden sollten sie durch folgende Laborparameter und radiologische Befunde:

- Akutphase-Parameter (BSG, CRP)
- Blutbild (Besserung einer Anämie)
- Radiologische Progression mittels konventioneller Röntgenbilder

Die abgefragten Parameter ermöglichen eine Gesamtbeurteilung des Gesundheitsstatus. Die Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke in Kombination mit dem CRP- und BSG-Wert wird als Komposit-Score mittels DAS28 oder SDAI berücksichtigt, um die Krankheitsaktivität und die Remission zu bestimmen.

Wie in diesem Kapitel dargelegt wird, gibt es für die Diagnostik und Behandlung der RA wirksame medikamentöse und adjuvante Therapiestrategien, mit denen das Ziel der Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Dennoch erhalten nicht alle Patienten eine optimale Versorgung (96).

3. Relevanz der rheumatologischen Frühdiagnostik

Die im Jahr 2017 von der EULAR aufgesetzte europaweite Kampagne mit dem Titel „Don't Delay, Connect Today“ weist darauf hin, dass rheumatische und muskuloskelettale Erkrankungsbilder (RMDs) ein öffentliches Gesundheitsproblem von pandemischem Ausmaß darstellen und dass eine frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Behandlung weitere Schäden und Belastungen für den Einzelnen und die Gesellschaft verhindern können (222). Dies spiegelt sich auch in einer Umfrage der EULAR aus dem Jahr 2020 wider, in der 52% der 1873 Patienten und 59% der 1131 Rheumatologen aus 35 europäischen Ländern die fachärztliche Konsultation innerhalb von sechs Wochen als das größte Versorgungsproblem beschreiben (171). Im Zuge dessen fordert die EULAR einen praktikablen und validen Ansatz, um vor allem Allgemeinmediziner bei der Diagnose und Überweisung von Patienten mit einer frühen RA zu unterstützen (49).

3.1 Relevante nordamerikanische und europäische Studien mit Rheumatoiden Arthritis-Frühkohorten

Betrachtet man bei einigen RA-Frühkohorten den Umfang und Erhebungszeitraum, zeigt sich eine große Variabilität in der Dauer bis zur Diagnose und der Krankheitsaktivität bei Einschluss bis zu einem Jahr.

Innerhalb der acht berücksichtigten RA-Frühkohorten, die in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt sind, waren 6 bis 89 Studienzentren bei der Datenerhebung beteiligt, wobei es zu einer Kohorte keine exakten Angaben gab. Eine australische Arbeit aus dem Jahr 2016 mit 198 Patienten konnte nicht berücksichtigt werden, obwohl die Erhebungsparameter und die Follow-up-Zeit beachtet wurden, da die Patienten zu Studienbeginn bereits bei der Baselineerhebung seit 16 Wochen bei einer Interquartile Range (IQR) von 12 bis 27 Wochen eine RA-Diagnose hatten. Dementsprechend konnten keine Angaben über die Symptombdauer nachvollzogen werden (223). Ebenso divergierte die Anzahl der eingeschlossenen Patienten je nach Kohorte von 406 bis zu 1450, wobei die Erhebungsphasen sich bis zu acht Jahre erstreckten (224-245). Die Erhebungsphase wurde beispielsweise im Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring-Register (DREAM) durch die Weiterführung einer Remissionskohorte verlängert (224). Aufgrund des Einjahres-Follow-up wurde bei der Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH) primär die Publikation aus 2012 berücksichtigt, obwohl in den Folgejahren mit bis zu 1840 Patienten deutlich höhere Zahlen erreicht wurden (228, 230, 234).

Das Alter der Teilnehmer wies bei der Diagnose zwischen den Studien große Unterschiede auf. Während in der französischen Étude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes (Cohorte ESPOIR) das durchschnittliche Diagnosealter der Patienten bei $48,4 \pm 12,3$ Jahren

lag, wiesen die Patienten der finnischen Kohorte ein deutlich höheres Diagnosealter von 60 ± 16 Jahren auf (232, 238-244).

Erste große Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten lassen sich bei einem Blick auf die Symptombdauer bis zur Diagnose und Therapieinitiierung erkennen. Dieser Zeitraum liegt bei der CATCH-Kohorte, bei der finnischen Frühkohorte und bei der britischen Studie von Stack et al. aus dem Jahr 2019 mit ca. sechs Monaten ungefähr doppelt so hoch wie die Wartezeit von weniger als drei Monaten im Durchschnitt bei der Kohorte ESPOIR (228-230, 232, 233, 238, 239, 241-244). Lediglich die ESPOIR-, CAPEA- und die DREAM-Kohorte erreichen mit einer Zeitdauer von nahezu 13 Wochen den in den Leitlinien formulierten spätestetmöglichen Zeitraum zur Therapieinitiierung innerhalb von 12 Wochen (17, 49, 224-227, 231, 238, 239, 241-243, 245).

Bei der Diagnose lagen die durchschnittlichen DAS28-Werte zwischen 4,3 in der finnischen Frühkohortenstudie und 5,2 in der französischen ESPOIR-Studie. Beide Studien zeigen somit eine hohe mittlere und eine hohe Krankheitsaktivität bei der Diagnose auf (232, 238, 239, 241-243). Noch heterogener zeigt sich der Anteil der Patienten nach einem Jahr Krankheitsaktivität und nach einem Jahr Therapie.

Eine Krankheitsaktivität mit einem DAS28-Score von $< 2,6$ im ersten Jahr nach Diagnose wiesen lediglich 25% der Patienten bei der Early Rheumatoid Arthritis Network Study (ERAN) aus dem Vereinigten Königreich auf, während in der finnischen Frühkohorte sogar 71% der Patienten unter einem DAS28-Score von $2,6$ lagen (232, 235, 236). Lediglich in der Kohorte ESPOIR, der Scottish Early Rheumatoid Arthritis Study (SERA) und selektiv in der CATCH-Kohorte wurde zusätzlich zur Krankheitsaktivität anhand des DAS28 die Remission mit dem SDAI bestimmt. Bei 30,8% der ESPOIR- und 27,0% der SERA-Kohorten-Studienteilnehmer lag der SDAI unter $3,3$ (234, 237, 238, 240, 243). Zusätzlich wurde in der ESPOIR-Kohorte die Baseline des SDAI mit $30,2 \pm 12,7$ und die CATCH-Kohorte mit $28,83 \pm 14,80$ beschrieben (234, 240).

Der Funktionsstatus wurde bei allen Studien bis auf die deutsche CAPEA-Studie mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) erhoben. Bei der CAPEA-Studie wurde der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) verwendet. Bei der Diagnose lag dieser bei 75,5% (231). Der HAQ betrug je nach Kohorte $0,91 \pm 0,65$ in der DREAM-Kohorte und $1,17 \pm 0,8$ in der SERA-Kohorte (227, 237). Castrejón et al. beschrieben innerhalb der ESPOIR-Kohorte die Möglichkeit, anhand der Krankheitsaktivität (DAS28) und der Funktionskapazität (HAQ) den Remissionsstatus nach zwölf Monaten vorherzusagen (238). Ein DAS28 von $> 2,6$ wird nach einem Jahr dementsprechend von einem niedrigen DAS28 bei der Diagnose positiv beeinflusst, und dieser wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit eines positiven Funktionsstatus ($\text{HAQ} \leq 0,5$) nach zwei Jahren um das Doppelte (235, 236, 238). Der RF lag bei der ESPOIR-Kohorte mit 45,8% und bei der CAPEA-Kohorte mit 48,0% deutlich unter dem

beschriebenen Erwartungsbereich von 65 bis 80% (17, 98, 231, 238, 239, 241-243). Teilweise lagen die in Tabelle 6 beschriebenen Studien mit einem Anteil RF-positiver Teilnehmer von knapp über 60%.

Ein ähnliches Bild zeichnete sich beim ACPA-Status ab. Die in den Kohorten angegebenen Anteile der ACPA-positiven Patienten von knapp 39% in der ESPOIR-Kohorte und 61% in der SERA-Kohorte stimmten mit den in der Literatur beschriebenen 40 bis 60% überein. Im Zuge der britischen ERAN-Kohorte wurde kein ACPA-Status erhoben (100, 235-239, 241-243).

Resümiert man aufgrund des nationalen Ursprungs die im Jahr 2016 publizierte CAPEA-Studie von Albrecht et al., war das Bestehen von rheumatischen Beschwerden bei Einschluss zwischen 6 und 26 Wochen ein Einschlusskriterium (231). Krankheitsverlauf, Krankheitsaktivität, weitere Laborparameter, Funktionsstatus und Medikation wurden bei Therapiebeginn und nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten rheumatologisch dokumentiert. Bereits nach einem halben Jahr erreichten 40% der in der Studie eingeschlossenen Patienten einen DAS28 < 2,6. Dieser Anteil blieb bis zum Ende der Studie nahezu konstant. Jedoch hatten nach wie vor 37% der Patienten eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität. Statistisch war bei dieser Kohorte lediglich ein niedriger BSG-Wert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Remission assoziiert. Bei Therapiebeginn erhielten 77% der Patienten orale Glukokortikoide. Bei Studienende waren 52% der Patienten cortisonfrei. Nach drei Monaten wurde MTX für 82% der Patienten verschrieben. Die Basistherapie musste bei 19% der Patienten durch eine Erhöhung der MTX-Dosis intensiviert werden. Bei 10% war eine DMARD-Kombination notwendig und 12% erhielten Biologika. Erfreulicherweise wurden nach den zwei Studienjahren lediglich noch 3% der Patienten als hochaktiv eingeschätzt. Auch in dieser Kohorte zeigte sich, dass Patienten, die zu Beginn der Studie die höchste Funktionseinschränkung hatten und einen positiven RF oder ACPA aufwiesen, den größten Therapiebedarf benötigten (231). Der Erhebungszeitraum aller Studien von 2002 bis 2015 deckt somit mehr als eine Dekade an medizinischer Forschung ab. Betrachtet man die in Kapitel 2.6.1 dargestellten Medikamente auf Basis der DMARDs, ist in diesem Zeitraum ein Großteil der Medikamente intensiver erforscht bzw. zugelassen worden. Dies trifft insbesondere auf die tsDMARDs zu (17). Aufgrund der immer weiter fortschreitenden Wirksamkeit mit geringeren Nebenwirkungen ist zu betonen, dass die Daten aufgrund des medizinischen Progresses lediglich bis zu einem gewissen Punkt vergleichbar sind.

Tabelle 6: Überblick über acht relevante RA-Frühkohorten

RA-Frühkohorte	Erhebungs-jahre	Anzahl Zentren	Anzahl Patienten	Alter bei Diagnose in Jahren	Symptombdauer bis Diagnose (Md, IQR/ MW \pm SD)*	Krankheitsaktivität bei Diagnose (DAS28)	RF [^] pos in %	ACPA [^] pos in %	Funktionsstatus bei Diagnose (FFbH [#] /HAQ [#])	Anteil DAS28 [°] < 2,6 nach 1 Jahr in %
ESPOIR (FRA) (238-244)	2002-2005	14	813	48,1 \pm 12,5	74,9 \pm 76,6 Tage	5,2 \pm 1,5	45,8	38,8	0,98 \pm 0,68 HAQ	51,4
ERAN (UK) (235, 236)	2002-2010	19	808	55	5 Monate (IQR 3 - 12)	4,8 \pm 3,6	58	k. A.	1,1 \pm 0,5 HAQ	25
DREAM (NED) (224-227, 245)	2006-2012	6	534	58,2 \pm 14,1	13 Wochen (IQR 8,0 - 30,0)	4,56 \pm 1,38	60,7	57,3	0,91 \pm 0,65 HAQ	61,7
CATCH (CAN) (228-230, 234)	2007-2015	19	1450	53 \pm 15	6,1 \pm 3,2 Monate	4,9 \pm 1,6	61	55	1,0 \pm 0,7 HAQ	47
Finnische RA-Frühkohorte (FIN) (232)	2008-2010	k. A.	406	RA 60 \pm 16 UA 52 \pm 16	6 Monate (IQR 4 - 12)	RA 4,3 \pm 1,3 UA 3,2 \pm 1,3	60	56	RA 1,0 \pm 0,5 HAQ UA 0,6 \pm 0,3 HAQ	71
CAPEA (GER) (231)	2010-2013	89	1301	56,7 \pm 13,9	12,7 \pm 7,2 Wochen	4,8 \pm 1,4	48	48	75,5 FFbH	41
RA in the UK (233)	2011-2014	34	822	57 (45- 67)	27,2 Wochen (IQR 14,1 - 66,0)	4,88 IQR (3,98 - 5,80)	k. A.	k. A.	1,13 HAQ IQR (0,50 - 1,73)	k. A.
SERA (SCO) (237)	2011-2015	16	1073	58 \pm 14	163 Tage (IQR 97 - 323)	4,74 \pm 1,34	72	61	1,17 \pm 0,8 HAQ	42

* Median (Md), Inter Quartile Range (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) [^] Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)

[#] Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), Health Assessment Questionnaire (HAQ) [°] Disease Activity Score 28 (DAS28)

3.2 Versorgungssituation in Deutschland

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung einer frühen Arthritis wird empfohlen, innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn bei einem rheumatologischen Facharzt vorstellig zu werden (17, 49, 246). Dies wurde für Deutschland erneut von Lorenz, Wendler und Krause im Jahr 2019 gefordert und auch im Positionspapier des Berufsverbandes der deutschen Rheumatologen (BDRh) im Jahr 2020 aufgegriffen (133, 246). Weiterhin wird forciert, bei gesicherter Diagnose so früh wie möglich, jedoch optimalerweise innerhalb von drei Monaten, die medikamentöse Behandlung mit DMARDs durch den Rheumatologen einzuleiten (17, 49, 64, 95, 246). Obwohl keine eindeutige Angabe zur maximalen Verzögerung in der Diagnosestellung definiert ist, wird gemäß den EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der frühen Arthritis von Combe et al. ein Zeitraum von sechs Monaten nach Beschwerdebeginn (z. B. Gelenkschwellung) genannt (49, 134, 247, 248). Ab einer Beschwerdedauer von über einem Jahr ist nicht mehr von einer frühen RA auszugehen (49).

Auch bei anderen, jedoch nicht so häufigen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie den Vaskulitiden oder den Kollagenosen, ist eine möglichst frühe Diagnose und Therapieeinleitung entscheidend. Zwar sind die Prävalenzen beider Erkrankungsbilder zusammengefasst ungefähr 0,3% der erwachsenen Bevölkerung deutlich geringer als die der RA, der PsA oder der axSpA, dennoch sind die Folgen für die Betroffenen nicht weniger drastisch (3). So ist wie bei der Riesenzellarteriitis bei verzögerter Diagnose von irreversiblen Organschäden oder gar Erblindung bei einem suboptimalen Krankheitsverlauf auszugehen. Häufig mangelt es an einer validen Darlegung der Versorgungssituation. Im Jahr 2019 erfolgte dies für das Erkrankungsbild der Riesenzellarteriitis in Rheinland-Pfalz (249).

Es ist davon auszugehen, dass durch die frühe und zielgerichtete Therapie das physische und psychische Krankheitsleiden des Patienten vermindert wird, indem unter anderem Gelenkschäden oder Komorbiditäten minimiert oder gar verhindert werden. Dies geht mit einer frühzeitigen und stabilen klinischen Remission einher. Diese wiederum führt zu besseren klinischen Ergebnissen und somit zu einer höheren Lebensqualität, nicht zuletzt aufgrund geringerer struktureller Schäden und funktioneller Einschränkungen. Zudem wird die Teilhabe am Privat- und Arbeitsleben aufrechterhalten und damit auch ökonomische Vorteile aufgrund der Reduktion direkter und indirekter Krankheitskosten generiert (22, 49, 95, 240, 250-252). Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bedingen die zweithöchsten Therapiekosten in Deutschland (133). Bei einer Initialtherapie innerhalb der ersten zwölf Wochen können die hohen Kosten einer Biologika-Therapie reduziert werden (132). Zudem ist aufgrund der Steigerung der Erwerbsfähigkeit und der Reduzierung der Arbeitsunfähigkeitstage mit sozialwirtschaftlichen Vorteilen zu rechnen (253, 254).

Hierbei kommt dem internistischen Rheumatologen eine besondere Rolle zu, da dieser die Diagnose in der Regel zeitnah stellen sollte und dementsprechend früher die adäquate

medikamentöse Therapie initiiert werden kann. In Folge kann eine ambulante Versorgung gewährleistet werden (22, 255, 256). Laut Albrecht et al. wurden auf Basis der Daten der Barmer Ersatzkasse mit additiver Befragung aus dem Jahr 2014 nahezu 59% der RA-Diagnosen durch einen Rheumatologen gestellt (257).

Rückt man in der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) die relevantesten Erkrankungsbilder in den Fokus, ist der Anteil an Patienten, die innerhalb von zwölf Monaten nach Beschwerdebeginn bei einem Facharzt für Rheumatologie vorstellig wurden, bei der RA (73%), der PsA (66%) und dem systemischen Lupus erythematoses (71%) bis zum Jahr 2016 konstant gestiegen, während bei der axSpA der Anteil mit 45% nach wie vor gering ist (25). In den Jahren 2008/2009 erhielten lediglich 19,8% der RA-Patienten den Abklärungstermin innerhalb von ≤ 12 Wochen, gleichsam bekamen immerhin 38,9% innerhalb von ≤ 6 Monaten die rheumatologische Abklärung (258). Albrecht et al. weisen in ihrer Publikation von 2018 darauf hin, dass bei 3140 ambulant versorgten RA-Patienten eine mittlere Beschwerdedauer von 16 Jahren aus, wobei die Diagnose im Mittel zwei Jahre nach Symptombeginn gestellt wurde (257).

Ebenso wurde für das Jahr 2014 von Albrecht et al. bei der RA bis zum ersten Rheumatologenkontakt eine mittlere Krankheitsdauer von durchschnittlich 14 Monaten respektive im Median 10 Monaten ausgewiesen (259).

Erfreulich ist, dass die mittlere Erkrankungsdauer bei den drei häufigsten Erkrankungsbildern konstant abgenommen hat. Diese liegt bei der RA im Median (1994/2016) bei 1,0 und 0,5 Jahren. Bei der PsA lag die mittlere Erkrankungsdauer bis zur Diagnose im Jahr 1994 bei 2,0 Jahren und 2016 bei 0,6 Jahren. Die axSpA weist mit 5,0 respektive 2,1 Jahren die längsten Zeiträume auf (25). Zieht man die Daten von Westhoff et al. von 2010 mit 17 908 dokumentierten Patienten heran, liegt eine Erkrankungsbild übergreifende mittlere Symptombdauer bis zur Diagnosestellung beim Rheumatologen von 30 Monaten vor. Die Symptombdauer bei der rheumatologischen Erstvorstellung der Patienten mit einer undifferenzierten Polyarthritits liegt im Mittel bei $16,1 \pm 33$ Wochen bei einem Median von 4,1 Wochen. Ein Anteil von 34,2% erhielt den Termin innerhalb von ≤ 12 Wochen und 55,8% innerhalb von ≤ 6 Monaten. Betrachtet man die RA, warteten die Patienten im Median 7,3 Wochen bei einem Mittelwert von $33,6 \pm 67$ Wochen auf den Termin (258). Eine europaweite Studie aus dem Jahr 2011 wies für Deutschland (Berlin) lediglich einen Anteil von 10% der Patienten aus, die innerhalb von zwölf Wochen einen Termin beim Rheumatologen erhielten, während Schweden (Stockholm) immerhin eine Quote von 42% erreichte (260).

Ebenso wurde 2010 bei einer Befragung von 99 ambulanten rheumatologischen Versorgungseinrichtungen eine Wartezeit von durchschnittlich 69,5 Tagen zur rheumatologischen Erstvorstellung ermittelt (261). Diese Angaben decken sich mit dem von Raza et al. publizierten elfwöchigen Median an Wartezeit für Deutschland (Berlin) ab, während

Albrecht et al. für das Jahr 2014 eine mittlere Wartezeit von sechs Wochen ermittelten (257, 260).

In der Regel wird die Therapie durch den diagnostizierenden Rheumatologen zunächst eingeleitet, jedoch vergeht laut Kerndokumentation fast ein Jahr, bis der Rheumatologenkontakt zustande kommt (22). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Empfehlung, die Behandlung innerhalb von drei Monaten nach Beschwerdebeginn zu initiieren, in den meisten Fällen nicht umgesetzt werden kann (17).

Seit Einführung der Kerndokumentation im Jahr 1993 ist ein sukzessiver Rückgang der Erkrankungsschwere bei einer RA-Diagnose zu verzeichnen (25, 262). Während der Anteil mit hohem Schweregrad im Jahr 1994 noch bei 23% lag, sank dieser auf 13% im Jahr 2016. Ebenso verhält es sich mit dem DAS28 bei der Diagnosestellung. Im Jahr 1997 betrug der mittlere DAS28 4,6 Scorepunkte, während er sich bis 2016 auf einen Wert von durchschnittlich 3,1 Punkten reduzierte. Konsequenterweise steigerte sich der Anteil der in Remission (DAS28 < 2,6) befindlichen Patienten von 13 auf 39%, vorwiegend bei Patienten mit langer Erkrankungsdauer (25). Vergleichbare Daten wurden anhand einer durchschnittlichen DAS28-Abnahme von rund 4,7 im Jahr 1999 auf 3,3 im Jahr 2012 dargelegt (22, 262).

Berücksichtigt man weitere Parameter wie den Funktionsstatus des Bewegungsapparates, zeigt sich eine deutliche Verbesserung über den Zeitraum der Kerndokumentation hinweg. Während Patienten im Jahr 1994 einen mit dem FFbH erfassten Funktionsstatus mit 67 von 100 Punkten aufwiesen, steigerten sie diesen bis 2016 auf 74 Punkte. Bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter zehn Jahren lag der FFbH im Durchschnitt sogar bei 80 Punkten im Jahr 2016 (25). Ebenso hat sich auf sozioökonomischer Ebene die Erwerbstätigkeit über alle Erkrankungsgruppen hinweg verbessert. Dies spiegelt den Rückgang der Arbeitsunfähigkeit von durchschnittlich 30 Tagen im Jahr 1996 auf 9 Tage im Jahr 2016 wider (25). Die Daten von Zink zeigen darüber hinaus, dass der Anteil an erwerbstätigen Erkrankten unter 65 Jahren stetig ansteigt. Während 1997 lediglich 37% der an RA erkrankten Frauen und 47% der Männer am Erwerbsleben teilhaben konnten, stieg der Anteil bis 2012 auf 52% respektive 60% an (22). Beim Vergleich der jährlichen Querschnitte der Kerndokumentation aus den Jahren 2001 und 2012 zeigte sich innerhalb des Patientenkollektivs mit einer Erkrankungsdauer von mindestens zehn Jahren ein Anstieg der mittleren Funktionsfähigkeit von 61 auf 68 Scorepunkte. Bei Personen mit einer Krankheitsdauer von unter zwei Jahren lag der FFbH 2001 im Mittel bei 76% und im Jahr 2012 bei 80% (22). Ebenso geben Albrecht et al. an, dass 46% der Patienten im Jahr 2014 einen eingeschränkten Funktionsstatus (FFbH < 70) bei der Diagnose innehatten (257).

Erfreulicherweise lässt sich festhalten, dass die Krankheitslast der Patienten in den letzten Jahren immer weiter abgenommen hat, sodass die Erkrankten grundsätzlich ohne fremde Hilfe agieren können (25, 44, 263).

Trotz der sehr positiven Entwicklung in der rheumatologischen Versorgung stellt die verzögerte Überweisung der Patienten zum Rheumatologen den Hauptgrund der verspäteten Diagnose und des erforderlichen Therapiebeginns dar. Damit einher geht ein deutlich schlechterer Outcome bei der Remission, ein höherer Anteil an Gelenkzerstörung und die wahrscheinliche Notwendigkeit orthopädisch-operativer Interventionen (49, 264). Betrachtet man die von Hense et al. in der PROCLAIR-Studie ermittelten Prävalenzen von 0,48 bis 0,87%, wird die Annahme bestätigt, dass lediglich zwei Drittel der Patienten internistisch-rheumatologisch betreut werden (9, 22, 257, 265). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Optimierung der Versorgungssituation in Deutschland.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) hatte sowohl im Memorandum von 2008 als auch im Jahr 2017 ein Verhältnis von zwei internistischen Rheumatologen je 100 000 Einwohnern. Berücksichtigt man die verschiedenen Arbeitszeitmodelle, wird sogar ein bedarfsgerechter Schlüssel von 3:100 000 genannt, um eine adäquate Versorgung zu gewährleisten (256, 266). Somit besteht deutschlandweit ein Bedarf von 1350 Rheumatologen. Basierend auf den Daten von Dezember 2015 praktizieren derzeit 776 niedergelassene internistische Rheumatologen in Deutschland. Im Dezember 2019 waren es 812. Somit fehlt mit einer Quote von 1,1 Rheumatologen je 100 000 Einwohnern fast die Hälfte des geforderten Mindestbedarfs (246, 256).

Die Situation wird zusätzlich durch ein Stadt-Land-Gefälle verschärft. Während in den Stadtstaaten Berlin, Bremen und Hamburg im Durchschnitt 1,6 bis 2,1 Rheumatologen je 100 000 Einwohner tätig sind, praktizieren in den eher ländlich geprägten Bundesländern wie Rheinland-Pfalz und Saarland lediglich 0,8 Rheumatologen je 100 000 Einwohner. Nur Hamburg erreicht als einziges Bundesland die Zielvorgabe von 2,1 Rheumatologen je 100 000 Einwohnern (256).

In der additiven Befragung zu den Barmer Ersatzkassen-Daten von Albrecht et al. wurde eine mittlere Entfernung zum Rheumatologen von 24 Kilometern (km) angegeben. Bei Patienten aus kleinen Gemeinden mit weniger als 5000 Einwohnern betrug die Distanz 32 km, während es lediglich 12 km in Großstädten mit mehr als 500 000 Einwohnern waren (257). Im Versorgungsatlas der Kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz (KV RLP) wird im Jahr 2016 eine durchschnittliche Entfernung für die 13 292 Rheuma-Patienten vom Wohnort zum Rheumatologen von 24,8 km ausgewiesen (267). Im Zuge des Memorandums der DGRh „Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland“ wird unabhängig von der Distanz eine maximale Fahrzeit von 45 Minuten ausgegeben (266).

Bei allen rheumatologischen Hauptdiagnosen fallen etwa 50% auf die RA, was die Relevanz einer bestmöglichen Versorgungssituation unterstreicht (25). Nach Schätzung des DRFZs betreut jeder ambulant tätige internistische Rheumatologe 500 RA-Patienten (22). Für Rheinland-Pfalz bedeutet dies, dass im Jahr 2016 in jeder der 13 vertragsärztlichen Praxen

durchschnittlich jeweils 1000 Patienten unabhängig des rheumatischen Erkrankungsbilds betreut wurden (267). Aufgrund der geburtenstarken Jahrgänge 1960 bis 1964, welche das Hauptmanifestationsalter der RA darstellen, wird die Versorgungsproblematik wahrscheinlich eher noch zunehmen. Hinzu kommt, dass im rehabilitativen Sektor 80 weitere Fachärzte für Rheumatologie in der stationären und ganztags teilstationären Rehabilitation in Leistungsträgerschaft der gesetzlichen Renten- und Krankenversicherung benötigt werden (256). Die erstmalige Rehabilitation erfolgt im Mittel nach zwei Jahren (268, 269).

Zusammenfassend wird der medizinische Fortschritt durch ein erhebliches rheumatologisches Versorgungsdefizit vermindert. Im gesamten Bundesgebiet und insbesondere in den ländlichen Regionen mangelt es an internistischen Rheumatologen. Folglich kommen additiv zu den langen Wartezeiten weite Anfahrtswege hinzu, was bei fortschreitendem Alter zusätzliche logistische Herausforderungen mit sich bringt.

3.3 Ansatzpunkte zur Verbesserung der Versorgungssituation in Deutschland

Die vom DRFZ publizierte und in den Regionalen Kooperativen Rheumazentren durchgeführte Kerndokumentation ist seit ihrer Einführung im Jahr 1993 der Grundstein für die Erfassung und Empfehlungsableitung der rheumatologischen Patientenversorgung in Deutschland (25, 262). Dadurch ist es möglich, unabhängige Informationen zur Behandlung und deren Wirksamkeit zur Krankheitslast, zu den Erkrankungskosten, zur beruflichen Situation der rheumatologischen Fachärzte, zur Entwicklung der Beschäftigung und zu den Kosten von Krankheiten zu erfassen (25, 262, 270-274). Zusätzlich besteht für Patienten mit einer bereits etablierten RA seit 2001 in Deutschland das RABBIT-Register, um Krankheits- und Therapieverläufe mit dem Schwerpunkt der Biologika-Therapie strukturiert zu erfassen (275). Die medizinische Patientenversorgung und entsprechend die rheumatologische Patientenversorgung ist in Deutschland in einer aufsteigend spezialisierenden Kaskade aufgebaut: Als erster Ansprechpartner in der gesetzlichen Krankenversicherung agiert der Hausarzt, der mit einem breiten allgemeinmedizinischen Wissen die erste Versorgungsebene bedient. Er übernimmt eine Filter- und Selektionsfunktion und überweist die Patienten verdachts- und bedarfsbasierend an die fachärztliche Versorgungsebene. Eine folgende Versorgungsinstanz stellt die spezialisierte fachärztliche Versorgung dar. Dies können rheumatologische Schwerpunktpraxen, medizinische Versorgungszentren, ermächtigte klinische Rheumaambulanzen und Universitätsambulanzen sein. Jene Versorgungsebene ermöglicht bei seltenen Erkrankungen, Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen und hoch spezialisierten Leistungen eine ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (256, 276-278). Als weitere Versorgungsoption gilt die gesonderte fachärztliche Versorgung (256, 278).

Daran anlehnend kristallisieren sich die nachfolgenden drei Ebenen heraus, die eine zeitliche Diagnoseverzögerung begründen (233, 260, 279):

1. Der Zeitraum von Symptombeginn bis zum Aufsuchen des Primärversorgers
2. Der Zeitraum vom Aufsuchen des Primärversorgers und dem Stellen der Verdachtsdiagnose bis zur Überweisung zum Rheumatologen
3. Die Wartezeit bis zum Termin beim Rheumatologen

Während in Deutschland vorwiegend die rheumatologische Ebene für die Verzögerung verantwortlich ist, zeigen Daten aus dem Vereinigten Königreich aus den Jahren 2011 und 2019, dass die Verzögerung bis zur Primärversorgung einen weiteren großen zeitlichen Anteil einnimmt (233, 260). In der auf Daten des National Health Service basierenden Arbeit von Stack et al. betrug der Zeitraum nach Symptombeginn bis zum Termin beim Hausarzt/Allgemeinmediziner im Median 5,4 Wochen (IQR 1,4 bis 26,3) (233). Die Wartezeit bis zum Termin beim Hausarzt/Allgemeinmediziner, auf den die Überweisung zum Rheumatologen erfolgte, betrug im Median 6,9 Wochen (IQR 2,3 bis 20,3). Durchschnittlich waren vier wahrgenommene Termine beim Hausarzt/Allgemeinmediziner notwendig, bis eine Überweisung zum Facharzt erfolgte. Die Dauer von der Terminvergabe bis zum Abklärungstermin beim Rheumatologen lag im Median bei 4,7 Wochen (IQR 2,9 bis 7,5) (233). Lediglich 20% der 822 Patienten wurden innerhalb der ersten drei rheumatologischen Monate gesehen. Die mittlere Beschwerdedauer bis zur Diagnose lag bei 27,2 Wochen (IQR 14,1 bis 66,0) (233).

Der aktuellste Schritt innerhalb Deutschlands, um auf legislativer Ebene die rheumatologische Versorgungslandschaft zu verbessern, ist der Ausbau der dritten Versorgungsebene durch die Einführung der interdisziplinären ambulanten spezialärztlichen Versorgung (ASV) auf Basis des § 116b SGB V, mit der die Kooperation der an rheumatologischen Behandlungen beteiligten Fachärzte gefördert wird (256, 277, 280). Diese Interdisziplinarität spiegelt sich nicht nur in den erkrankungsspezifischen teilhabenden Facharzttrichtungen wie der Nephrologie, Dermatologie, Pneumologie und orthopädischen Rheumatologie wider, sondern auch geografisch. Laut ASV-Richtlinie soll die Distanz zum Rheumatologen maximal 30 Minuten Fahrzeit betragen (281). Nicht zuletzt ist durch den Wegfall der Budgetierung von Fallzahl und Leistungen in dieser tertiären Versorgungsebene eine fundamentale Verbesserung der Patientenversorgung zu erwarten (281).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der modellhafte, sektorenübergreifende Ansatz zwischen Hausärzten und internistischen Rheumatologen im Rahmen der „Versorgungslandschaft Rheuma“, um für gesetzlich Versicherte eine qualitativ hochwertige ambulante Versorgung in bundesweit verhandelten Verträgen (§ 140a ff. SGB V) zu gewährleisten. Schwerpunkte sind dabei die fachlich-rheumatologische Kompetenz der Primärversorger und eine zeitnahe rheumatologisch-fachärztliche Abklärung innerhalb von 14 Tagen nach Überweisung (256,

266). Dies bedeutet, dass ein Patient, bei dem ein Verdacht auf eine vorhandene rheumatische Erkrankung besteht, durch den behandelnden Primärversorger, z. B. einen Facharzt für Allgemeinmedizin, innerhalb von zwei Wochen internistisch-rheumatologisch abgeklärt werden soll (17, 246, 256).

Zudem wird innerhalb der vom G-BA erstellten Bedarfsrichtlinie vom 21.12.2019 erstmals eine Untergrenze bei den vertragsärztlich tätigen Rheumatologen definiert (278).

Aufgrund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen angespannten Versorgungssituation in Deutschland und der Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnose und Therapieeinleitung werden immer wieder neue Ansatzpunkte verfolgt, um die Patientenversorgung zu optimieren. Aktuell werden sieben lokale und drei überregionale und multizentrische Ansätze etabliert und getestet, die teilweise auch wissenschaftlich begleitet werden. Diese wurden 2019 strukturiert durch Benesova et al. dargestellt (282). Die Ansatzpunkte zur Versorgungsoptimierung reichen hierbei von einem internetbasierten Priorisierungstool mit automatisierter Terminvergabe (RhePort) bis zu offenen Sprechstundenkonzepten. Ebenso werden verschiedene Triage- und Screeningansätze in telefonischer Form in ländlichen Gebieten per Fragebogen oder im Zuge von Kurzsprechstundenterminen mit 10 bis 30 Minuten durchgeführt (282). Als Beispiel ist hier die offene fachärztliche rheumatologische Sprechstunde mit ca. 10-minütigen Kontaktzeiten am Immanuel Krankenhaus in Berlin zu nennen, deren Zwischendaten bereits 2018 veröffentlicht wurden (283). Hierzu ist ebenfalls das Heidelberger SCREENED-Projekt zu nennen, welches wissenschaftlich begleitet wird. Im Vorfeld werden ein vom Patienten selbst ausgefüllter ausführlicher Anamnesefragebogen, relevante Vorbefunde inklusive Laborwerte gesichtet und bewertet. Bei Verdacht einer bestehenden rheumatischen Erkrankung erhält der Patient eine rheumatologische Erstabklärung in einer 20- bis 30-minütigen Screeningsprechstunde. Bei bestehender Relevanz wird direkt eine Therapie initiiert (282). Ein weiterer wissenschaftlich begleiteter Ansatz ist die Triage über Vorlabor, Vorbefunde und RFA-Vorselektion (Rheumatologische Fachassistenz), welcher in die Rheuma-VOR Substudie zur Effektivität der Sprechstunde durch Rheumatologische Fachassistenz (ERFASS) mündete (282, 284-286).

Als weiterer Ansatzpunkt zur Kompensation der Versorgungsengpässe werden am Universitätsklinikum Düsseldorf Medizinstudierende aktiv in die Diagnostik rheumatischer Erkrankungsbilder eingebunden (D-KUR) (282). Zusätzlich konnte bereits beim Düsseldorfer Modell einer integrierten Versorgung der Früharthritis nach einem Jahr Beobachtungsdauer ein medianer DAS28 von 2,7 und nach zwei Jahren von 2,8 ermittelt werden (287). Obligat sind an diesem Punkt die wissenschaftlich begleitenden Versorgungsnetzwerke ADAPThera und Rheuma-VOR zu nennen, die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehen. Obgleich ADAPThera eher eine additive Datenerhebung darstellt, erfüllt Rheuma-VOR den Studiencharakter vollends (286, 288, 289).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich unter dem Aspekt einer zeitkritischen und optimierungsbedürftigen Versorgungssituation die rheumatologische Versorgungsforschung in den letzten Jahren immer weiterentwickelt hat. Dies scheint sich in einer Reduktion der Erkrankungsschwere der Betroffenen bei der Diagnose widerzuspiegeln, was nicht zuletzt durch die Bemühungen und die verschiedenen Ansätze im Bereich der Frühdiagnostik zu erklären ist (25, 44). Dennoch fehlt es in Deutschland bislang an einem einheitlichen, strukturierten und flächendeckenden Ansatz, um rheumatische Erkrankungen optimalerweise in einem früheren Stadium zu diagnostizieren, die Therapie zeitnah zu initiieren und simultan die limitierten rheumatologischen Ressourcen möglichst effizient zu nutzen (282). Erschwerend kommt hinzu, dass ein geeignetes und valides Instrument fehlt, um vor allem Allgemeinmediziner bei der Diagnose und der Überweisung von Patienten zum Rheumatologen zu unterstützen (49).

4. Material und Methoden

Zwei der einschlägigen deutschen Versorgungsforschungsstudien in der Dekade von 2010 bis 2019 sind ADAPThera und Rheuma-VOR.

Ein erster landesweiter Ansatzpunkt zur Verbesserung der Versorgungssituation für Patienten mit einer frühen RA war das rheinland-pfälzische transsektorale Versorgungsnetzwerk ADAPThera. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse im Zuge der Risikostratifizierung bzw. des Selektions- und Zuweisungsprozesses wurde das Nachfolgeprojekt „Rheuma-VOR“ initiiert und vom G-BA gefördert. Diese Proof-of-Concept-Netzwerkstudie verfolgt das Ziel, die Versorgungssituation der Patienten zu verbessern. Hierbei wurde die Grundstruktur von ADAPThera übernommen und um das Erkrankungsbild der Psoriasis Arthritis und der axialen Spondyloarthritis erweitert. Ebenso wurde das Konzept der koordinierten Kooperation auf die Bundesländer Berlin, Niedersachsen und Saarland ausgedehnt. Im Folgenden werden die beiden Studien vorgestellt und deren Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede hervorgehoben. In der vorliegenden Arbeit wird bei Rheuma-VOR einzig das Erkrankungsbild der RA im Bundesland Rheinland-Pfalz erfasst.

In beiden Studien werden gemäß der International Classification of Diseases (ICD) die folgenden drei Codierungen zur Zuordnung genutzt:

- M05 Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.0 Seronegative chronische Polyarthritis
- M06.9 Chronische Polyarthritis

Für die Auswertung werden alle drei Klassifikationen zum Oberbegriff Rheumatoide Arthritis (RA) zusammengefasst.

4.1 ADAPThERA

Einer der ersten Ansätze mit dem Ziel der flächendeckenden Verbesserung der rheumatologischen Versorgungssituation zur risikoadaptierten individualisierten Rheumatherapie ist das rheinland-pfälzische Projekt ADAPThERA. Das transektorale Versorgungsnetzwerk berücksichtigt die RA als die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung und untergliedert sich dabei in drei Teile (289):

1. Die Etablierung eines Versorgungsnetzwerks zur individualisierten Rheumatherapie
2. Diverse Forschungsprojekte zum „Biomarker-Screening“ und zur Entwicklung therapieweisender Biomarker-Profile
3. Der Aufbau eines Rheumaregisters

ADAPThERA wurde im Zuge der Initiative Gesundheitswirtschaft in Rheinland-Pfalz durch das Ministerium für Wirtschaft, Verkehr, Landwirtschaft und Weinbau gefördert, um in den Jahren 2012 bis 2015 eine krankenkassenunabhängige, flächendeckende Verbesserung der Situation von Patienten mit früher RA zu erreichen (289). In den Jahren 2016 und 2017 wurde die Erhebung ohne weitere Förderung in Eigeninitiative des RZ Rheumazentrums Rheinland-Pfalz GmbH, zuvor ACURA Rheumakliniken GmbH Bad Kreuznach, weitergeführt.

Im Versorgungsnetzwerk arbeiten die KV RLP und der Hausärzterverband Rheinland-Pfalz stellvertretend für alle Hausärzte in Rheinland-Pfalz mit den niedergelassenen rheumatologischen Schwerpunktpraxen, den niedergelassenen Rheumaorthopäden, dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, dem Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsmedizin Mainz, der Arbeitsgemeinschaft Rheumatologie Rheinland-Pfalz sowie der Landesverband der Deutschen Rheuma-Liga e.V. zusammen (289). Begleitend sollen weitere klinische und biomedizinische Forschungsprojekte einen Beitrag zur Versorgungsoptimierung leisten. Zudem soll unter Federführung des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz und der Universitätsmedizin Mainz ein Rheumaregister für Rheinland-Pfalz initiiert werden (289).

Die rechtliche Grundlage für das Versorgungsnetzwerk bildet ein Kooperationsvertrag mit der KV RLP. Die von den Vertragsärzten erbrachten Leistungen entsprechen denen der Regelversorgung für gesetzlich Versicherte. Additiv werden für die jeweiligen Versorgungsebenen zusätzliche Pseudoabrechnungsziffern für die aktiv an ADAPThERA teilnehmenden Leistungserbringer eingerichtet. Somit können sowohl die Rheumatologen als auch die Hausärzte eine jeweils angepasste Vergütung bei der Behandlung und der Datenerhebung eines gesetzlich versicherten Patienten abrechnen (289).

Ziel ist es, basierend auf einer strukturierten Koordination Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer neu manifestierten RA einen zeitintensiven und niederschweligen Zugang zur fachärztlichen rheumatologischen Versorgung zu ermöglichen. Die individualisierte Therapie spielt bei der RA mit ihren vielseitigen Ausprägungsformen und

Verläufen eine große Rolle. Hier könnten spezifische Biomarker-Profile die Therapiewahl erleichtern und standardisieren und somit langwierigen „Medikamentenkarrieren“ von Patienten vorbeugen.

Aussagekräftige Laborparameter, die den Verlauf der Erkrankung vorhersagen und erste Hinweise auf eine Therapiestrategie liefern könnten, oder Laborparameter, die eine individuelle Wirksamkeit der Therapie voraussagen könnten, fehlen genauso wie Laborparameter zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolgs.

Das ADAPThERA Forschungsprojekt soll diese Lücke durch die Erarbeitung von sogenannten Biomarker-Profilen schließen. Durch die Analyse des Proteoms von RA-Patienten werden Marker identifiziert und validiert, mit deren Hilfe die individualisierte Therapiefindung und -steuerung anhand eines Labortests ermöglicht und damit leichter und effizienter wird.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden zwei grundsätzlich unterschiedliche Strategien verfolgt, die die neuesten technologischen Entwicklungen auf dem jeweiligen Forschungsgebiet zum Einsatz bringen:

Teilprojekt I: Untersuchung der Patientenproben auf derzeit noch unbekannte Targetstrukturen mittels Proteomanalyse.

Teilprojekt II: Untersuchung der Expressionsprofile bereits bekannter inflammatorischer oder infektionsassoziierter Zytokine und Antikörper mittels Array- und ELISA-Technik.

Das Projekt ADAPThERA wird initiiert, um möglichst frühzeitig erkrankte Patienten einzuschließen, diese rheumatologisch zu begleiten, ihre Verlaufsdaten zu generieren und sie in einem Rheumaregister zu dokumentieren. Ebenso soll ein strukturierter, adäquater und rascher Zugang zu deren Blutproben ermöglicht werden. Die folgende Abbildung 2 stellt die Projektteile und das ADAPThERA-Logo dar.



Abbildung 2: Die drei Hauptteile von ADAPThERA und das Projektlogo

4.1.1 Ablaufstruktur von ADAPThERA und die Triage

Sämtliche kassenzugelassenen Ärzte in Rheinland-Pfalz können die Funktion des Primärversorgers (Hausarzt/Allgemeinmediziner, Internisten, Orthopäden, Neurologen etc.) übernehmen und bei einem bestehenden Verdacht ein Fax an das dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz angeschlossene ADAPThERA Koordinations- und Studienzentrum zur Bewertung senden (siehe Abbildung 33 im Anhang).

Formell wird das Vorhandensein von vier klinisch relevanten Kriterien gefordert:

- Zwei oder mehr geschwollene und schmerzende Gelenke
- Morgensteifigkeit > 30 Minuten
- BSG-Erhöhung (mm/1h)
- CRP-Erhöhung (mg/dl).

Sind die Eingangskriterien erfüllt, erhält der Patient mit dem Verdacht auf eine RA innerhalb von zwei bis maximal vier Wochen einen wohnortnahen Termin bei einer rheumatologischen Schwerpunktpraxis. Somit übernimmt das Koordinationszentrum eine zusätzliche Triage- und Vorfilterfunktion mit der Möglichkeit der telefonischen Rückfrage, falls es noch offene Punkte zu klären gibt oder Laborparameter nachgefordert werden müssen. Ebenso ermöglicht das Koordinationszentrum den Zugang zum tertiären Versorgungssektor in Form einer Rheumafachklinik mit stationärer Versorgung.

Von niedergelassenen rheumatologischen Fachärzten wird die gestellte Verdachtsdiagnose entweder verworfen oder gesichert und bei bestätigter Diagnose die leitliniengerechte Therapie begonnen. Der Patient wird in die Regelversorgung übernommen. Falls bei diesem ersten Termin noch keine Diagnosesicherheit gewährleistet werden kann, darf diese zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

Willigt der Patient zur Teilnahme an der ADAPThERA-Studie ein, füllen sowohl der Arzt als auch der Patient im Zuge der quartalsweisen anstehenden klinischen Untersuchung eine Vielzahl an Fragebogen auf einem mobilen Tabletcomputer (Apple iPad) aus. Ebenso wird die aktuelle medikamentöse Therapie gegebenenfalls angepasst und serologische bzw. bei Bedarf bioptische Proben gesammelt.

Die ausgefüllten arzt- und patientenspezifischen Fragebogen sowie die laborchemischen Routineparameter werden mit dem Datenerfassungsprogramm „RheumaDok“ dokumentiert, welches vom BDRh zur Verfügung gestellt wurde. Die jeweiligen Praxen übermitteln die erfassten Daten pseudonymisiert direkt vom Tablet an eine vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz erstellte zentrale Datenbank namens ADAPThERALive (289, 290). Abbildung 3 ermöglicht einen Gesamtüberblick über den Ablauf von ADAPThERA.

ABLAUFPLAN ADAPThERA

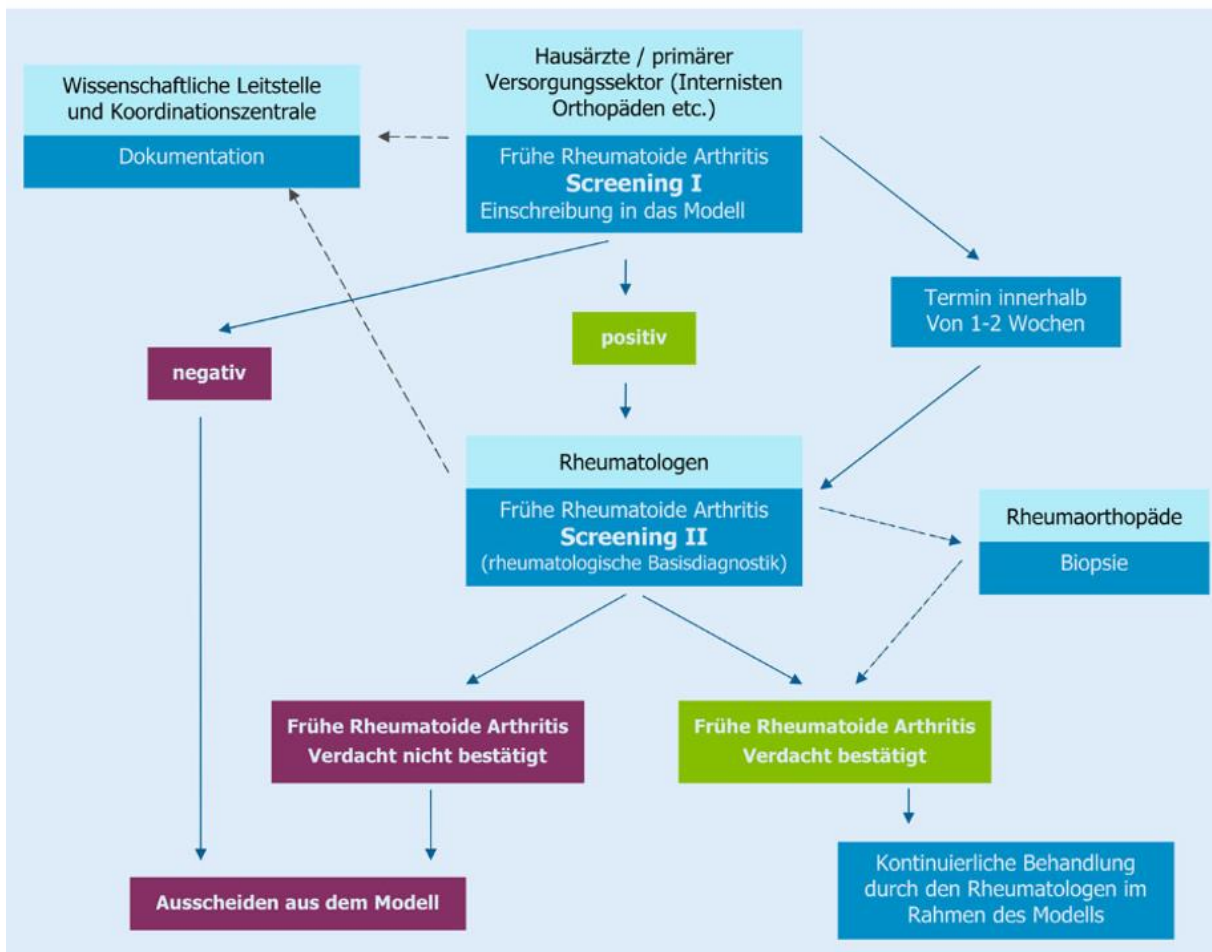


Abbildung 3: Ablaufplan von ADAPThERA (risikoADAPtierte RheumaThERapie) (289)

Die Besonderheit des organisatorischen Ablaufs bei ADAPThERA ist ein zentrales Koordinationszentrum, bestehend aus einem Facharzt für Rheumatologie und einer Study Nurse respektive Rheumatologischen Fachassistenz. Diese sind für die Bewertung der eingehenden Verdachtsdiagnosen, potenzielle Nachforderungen, die Terminkoordination zwischen den verschiedenen Versorgungsebenen innerhalb des Netzwerks und die Datenerfassung zuständig (289).

Ebenso werden ihnen die Bestätigungen bzw. Verwerfungen der rheumatischen Verdachtsdiagnosen rückgemeldet, die dann in einem dem Koordinationszentrum angeschlossenen Studienzentrums wissenschaftlich dokumentiert werden. Überdies dient das Koordinationszentrum als primärer Ansprechpartner für die Patienten über die eigens eingerichtete Hotline, um Fragen, Terminverschiebungen, Praxiswechsel und Anmerkungen zu bearbeiten. Letztlich übernimmt das ADAPThERA-Koordinationszentrum auch die Aufgaben der Public Relations. Sie informiert über Patientenschulungen, Screening-Veranstaltungen wie die Rheuma-Bustour oder Patiententage.

Das Koordinationszentrum nimmt auf Basis der zu bewertenden Screeningfaxdaten eine rheumatologische fachärztliche Vorfilterfunktion ein. Patienten, die nicht von einer frühen RA betroffen sind, werden identifiziert und über den zuweisenden Arzt in das Versorgungssystem zurückgeführt. Ebenso besteht die Möglichkeit, bei den zuweisenden Ärzten und Rheumatologen anhand der abgefragten Parameter den Verdacht der rheumatologischen Erkrankung zu verifizieren (289). Dadurch ist es möglich, bereits bestehende Komorbiditäten oder beiliegende Laborparameter wie das ACPA und den RF zusätzlich zu berücksichtigen. Durch dieses Vorgehen soll aufgrund der deutlich limitierten fachärztlich-rheumatologischen Ressourcen möglichst an alle erkrankten Patienten ein Akuttermin vergeben werden. Ebenso gilt es, die Patienten, bei denen keine frühe RA vorliegt, zu identifizieren und an den überweisenden Arzt zurück zu vermitteln (289, 290).

4.1.2 Inhaltliche Erhebungsschwerpunkte des Versorgungsnetzwerks zur individualisierten Rheumatherapie (ADAPThERA)

In diesem Abschnitt ist näher auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die inhaltlichen RA-spezifischen Schwerpunkte einzugehen.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien müssen für die Teilnahme an ADAPThERA beachtet werden:

- Mindestens 18 Jahre alt
- Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (RA) (Erstmanifestation)
- Eigenständige schriftliche Einwilligung mit Angabe von Ort, Datum und Unterschrift nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowohl durch den Primärversorger als auch gegebenenfalls durch den behandelnden Rheumatologen.

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Nach erfolgter Studieninformation und Patienteneinwilligung wird quartalsweise eine Reihe von Daten und Parametern erhoben. Mit der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren wurde bereits seit 1993 die Versorgungslage rheumatisch erkrankter Menschen untersucht. Sie liefert personenbezogene Daten zur Soziografie und Parameter zur Anthropometrie, Erwerbstätigkeit, Wohnregion und Wohnsituation. Weiterhin werden Angaben zur medikamentösen Basistherapie, über durchgeführte adjuvante Therapien und zum Rehabilitationsstatus erfasst. Zusätzlich werden im Bereich der Diagnostik verschiedene Laborparameter wie das CRP, die BSG, die ACPA und der RF bestimmt. Diese Laborwerte werden um die Bildgebung, die Erfassung der Komorbiditäten und die Einschätzung der Krankheitsaktivität respektive Remission in Form des DAS28 und des SDAI ergänzt, um das

Erkrankungsbild bestmöglich zu erfassen. Ferner werden verschiedene subjektive Patientenfragebogen zur allgemeinen Gesundheit einbezogen. Fragen zur körperlichen Aktivität und zum wöchentlichen Sportumfang mit dem FFbH und dem HAQ bilden den körperlichen Funktionsstatus ab. Mithilfe der European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) wird die Lebensqualität erfragt, während der World Health Organisation 5 Index (WHO-5) das Wohlbefinden berücksichtigt. Anhand des Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) wird eine mögliche depressive Symptomatik abgebildet. Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, ist ein großer Anteil der Patienten von einer chronischen psychischen Erschöpfung betroffen, die mit der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Scale (FACIT-Fatigue) erfasst wird. Abgerundet wird die Studie durch die RA-spezifische Krankheitslast, erfasst mit dem Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) ergänzt, um das Erkrankungsbild bestmöglich zu erfassen (289-291) (siehe Abbildung 34 im Anhang). Alle erhobenen Fragebogen sind bereits im verwendeten Dokumentationsprogramm „RheumaDok“ des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen vorhanden.

4.2 Rheuma-VOR

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse des ADAPThera-Rheumanetzwerks zwischen 2012 und 2015 wurde das Nachfolgeprojekt „Rheuma-VOR“ als Proof-of-Concept-Studie durch den Innovationsfonds des G-BA „Neue Versorgungsformen“ positiv begutachtet und seit 2017 unter dem Kennzeichen 01NVF16029 gefördert (286, 288, 292).

Um die Relevanz der Früherkennung rheumatischer Erkrankungen zu betonen, ist festzuhalten, dass allein in Deutschland über 1,2 Millionen Menschen von einem der drei Erkrankungsbilder betroffen sind (3, 16, 256, 286, 293-297).

Seit Projektbeginn im Mai 2017 kooperieren die Universitätsmedizin Mainz, die Medizinische Hochschule Hannover, das Regionale Kooperative Rheumazentrum Niedersachsen e. V., das Universitätsklinikum des Saarlandes, das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, die niedergelassenen Rheumatologen und Rheumaorthopäden, die Hausärzteverbände, die Landesverbände der Deutschen Rheuma-Liga e. V. und die Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e. V., um die Erkrankungsbilder der RA, der PsA und der axSpA so früh wie möglich zu erkennen (286, 292, 298, 299). Als weiterer Konsortialpartner wurde die Charité-Universitätsmedizin Berlin im Februar 2020 in Rheuma-VOR aufgenommen.

Im Konsortium fungieren das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI) der Universitätsklinik Freiburg und das Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) der Leibniz Universität Hannover als Evaluatoren. Zusammenfassend wird mit Rheuma-VOR die Versorgungssituation der drei Erkrankungsbilder in vier Bundesländern mit insgesamt 14 Millionen erwachsenen Einwohnern dargestellt. Die folgende Abbildung 4 zeigt das Rheuma-VOR Projektlogo.

Abbildung 4: Das Rheuma-VOR Projektlogo

Kernansatz des Rheuma-VOR-Netzwerks ist wie bei ADAPThera das Konzept der „koordinierten Kooperation“ zwischen Primärversorgern, Schwerpunkt-Rheumatologen, den Kliniken und den jeweiligen Rheumazentren. Ebenso wird das etablierte modellhafte ADAPThera-Abrechnungskonzept der KV RLP von den an Rheuma-VOR teilnehmenden Kassenärztlichen Vereinigungen zur Abrechnung der primärversorgenden und rheumatologischen Leistungen übernommen.

Die Entwicklung von ADAPThera zu Rheuma-VOR wurde bereits von Schwarting im Jahr 2018 beschrieben und publiziert (288). Das Ziel von Rheuma-VOR ist es, das Erkrankungsbild der RA, der PsA und der axSpA so früh wie möglich zu erkennen, dieses zu behandeln und mithilfe der Koordinationszentren durch eine schnelle Terminvergabe die Versorgungsqualität zu verbessern. In der vorliegenden Promotionsschrift wird simultan zu ADAPThera bei Rheuma-VOR im Wesentlichen das Erkrankungsbild der RA berücksichtigt (282, 286, 288, 292, 298-303).

4.2.1 Ablaufstruktur von Rheuma-VOR und der Triage

Vergleichbar mit ADAPThera wurden für Rheuma-VOR erkrankungsbildspezifische Screeningbogen entwickelt, um eine mögliche Verdachtsdiagnose der RA, PsA oder axSpA abzubilden. Der Screeningbogen für die PsA erfasst zusätzlich zu den leicht adaptierten Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) den Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) und den Early Arthritis for Psoriatic Patients Questionnaire (EARP) (304-306). Die Kriterien der Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) werden in angepasster Form für die axSpA verwendet (307, 308).

Für das detailliert darzustellende Erkrankungsbild der RA wird als Pendant zu ADAPThera das Vorhandensein von vier klinisch relevanten Merkmalen abgefragt (siehe Abbildung 35 im Anhang):

- Zwei oder mehr geschwollene und schmerzende Gelenke
- Morgensteifigkeit > 30 Minuten
- BSG-Erhöhung (mm/1h)
- CRP-Erhöhung (mg/l)

Neben den bundeslandspezifischen Koordinationszentren nehmen die zuweisenden, primärversorgenden Fachärzte eine Schlüsselposition ein. Hierbei handelt es sich meistens um Hausarzt/Allgemeinmediziner, Internisten, Orthopäden, Dermatologen oder auch Neurologen, die als zuweisende Instanz infrage kommen. Die Primärversorger erhalten

Zugang zu den ein- oder zweiseitigen Screeningbogen, um eine mögliche Verdachtsdiagnose der RA, PsA oder axSpA zu dokumentieren und per Fax oder über die Rheuma-VOR-App an das bundeslandspezifische Koordinationszentrum zu senden.

Ein multidisziplinäres Team, bestehend aus einer Rheumatologischen Fachassistenz, einem Facharzt für Rheumatologie und gegebenenfalls einer Bürofachkraft, ist für die Bewertung und Terminkoordination verantwortlich. Sie übernehmen eine zusätzliche Triage- und Vorfilterfunktion und fungieren sowohl für die Primärversorger und die Rheumatologen als auch für die Patienten als Ansprechpartner für Rückfragen oder Terminabsprachen.

Manifestiert sich der Verdacht, wird der Patient vom Koordinationszentrum schnellstmöglich und wohnortnah an einen am Rheuma-VOR-Netzwerk teilnehmenden Rheumatologen weitervermittelt. Falls keine Terminvermittlung notwendig ist, wird der Patient in das dem Koordinationszentrum angegliederte medizinische Zentrum einbestellt. Ziel ist es, in Anlehnung an die ACR/EULAR-Kriterien beim Erkrankungsbild der RA einen Termin innerhalb von vier Wochen zu vermitteln, während der Zeithorizont bei der PsA respektive axSpA sechs bis zwölf Wochen bis zur endgültigen Abklärung nicht überschreiten sollte. Das zuständige medizinische Zentrum bestätigt oder verwirft die Diagnose und teilt das Ergebnis dem Koordinationszentrum mit.

Erteilt der Patient bei einer diagnostizierten rheumatischen Erkrankung die Einwilligung zur Studienteilnahme, füllen der Rheumatologe und der Patient diverse Fragebogen aus. Diese Fragebogen werden beim Koordinationszentrum gesichtet und kongruent zu ADAPThera in der Dokumentationssoftware RheumaDok erfasst. Im Koordinationszentrum erfolgt im Vorfeld der Dateneingabe die Pseudonymisierung der Patientendaten und die damit einhergehende ID-Vergabe für die Patienten. Diese erfolgt mit dem vom IMBEI der Universitätsmedizin Mainz entwickelten Online-Tool „Mainzliste“. Die bei den Koordinationszentren eingegebenen Studiendaten werden alle drei Monate auf der vom IMBEI gehosteten Plattform ADAPTheraLive hochgeladen.

Die Studienzentrale an der Universitätsmedizin Mainz greift auf die gebündelten Daten zu und prüft diese auf Vollständigkeit und Konsistenz. Bei Bedarf werden Rückfragen bei den Koordinationszentren platziert, bevor die Daten aller vier Bundesländer an die Evaluatoren übermittelt werden.

Die Fragebogen werden nach einem zwölfmonatigen Follow-up erneut ausgefüllt, um den Krankheits- und Gesundheitsverlauf des Patienten zu dokumentieren. Zusätzlich erfolgt ein Abgleich mit einer gematchten Referenzgruppe des DRFZs (286, 288, 292, 298-303). Eine Übersicht zum Ablaufplan aus der Perspektive des Patienten vermittelt die Abbildung 5. Bei Verwerfung der Verdachtsdiagnose wird der Patient an den überweisenden Arzt zurück vermittelt.

ABLAUFPLAN FÜR PATIENTEN

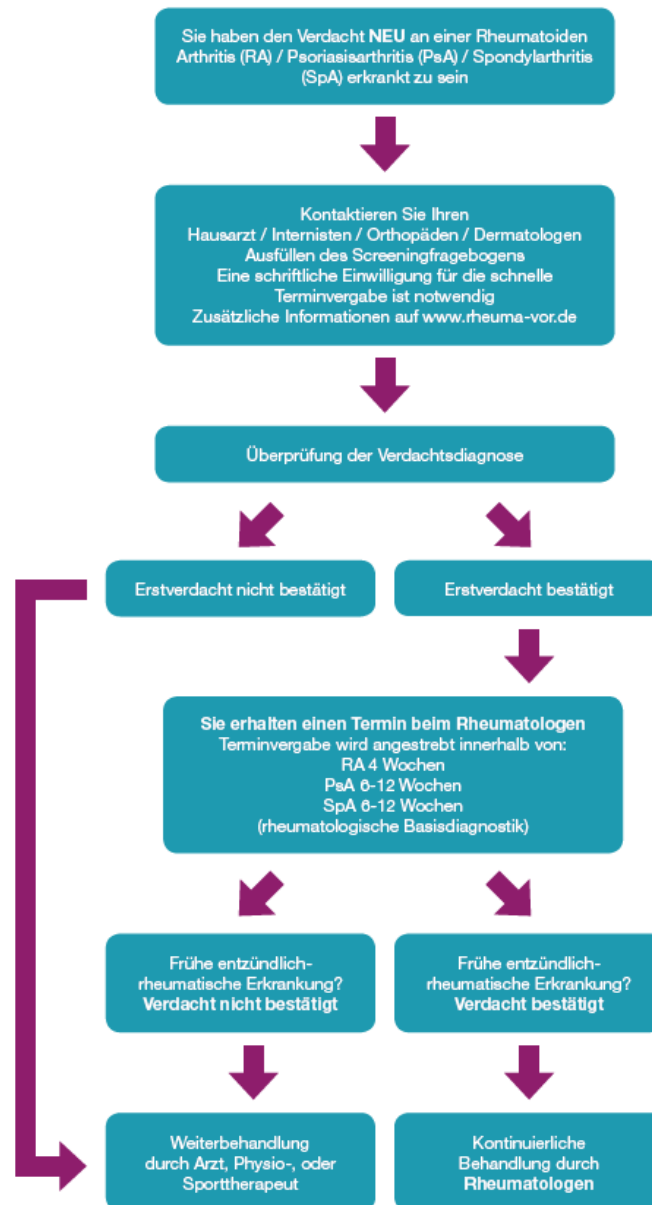
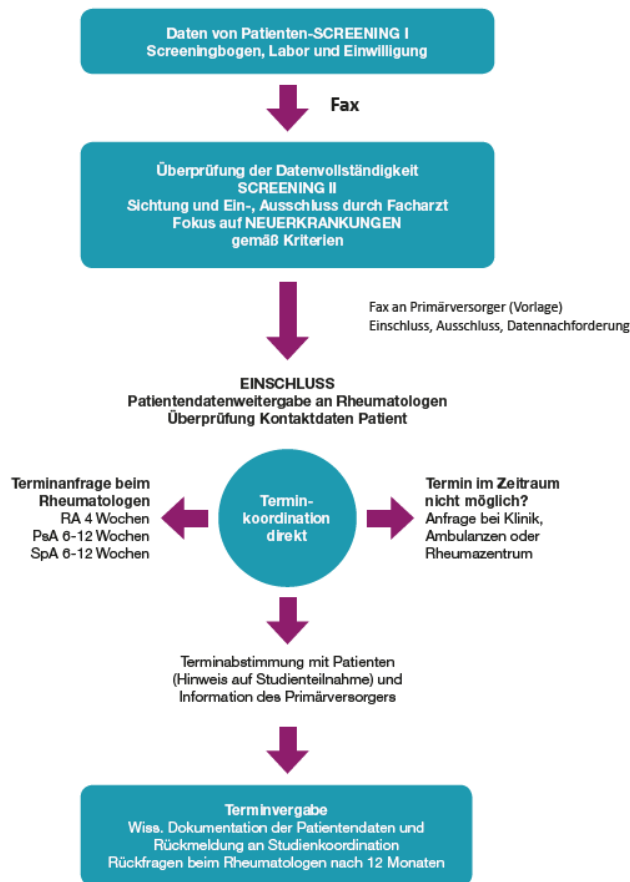


Abbildung 5: Rheuma-VOR-Ablauf aus der Patientenperspektive

Ein zusätzlicher Ansatz, um möglichst viele Verdachtsdiagnosen primär in ländlichen und rheumatologisch unterversorgten Gebieten zu erhalten, ist die Rheuma-Bustour. Die Rheuma-Bustour ist eine jährliche, zweiwöchige „Open-Access-Screening“-Veranstaltung in drei Bundesländern, die das Bewusstsein für rheumatische Erkrankungen schärfen und Menschen mit potenziellen Frühfällen von RA, PsA und axSpA identifizieren soll (282, 286, 288, 299, 309-311). Ein expliziter Überblick über die Zuweisungsmöglichkeit durch die Rheuma-VOR-App, die Sichtungssprechstunde, die Rheuma-Bustour und die Telemedizinische Sprechstunde im Westerwald wird im nachfolgenden Kapitel 4.2.3 gegeben.

Die Abbildung 6 veranschaulicht den Ablaufplan aus Sicht des Koordinationszentrums/der Koordinationsstelle und die dort zu vollziehende Dateneingabe.

ABLAUFPLAN FÜR KOORDINATIONSSTELLE Screening und Terminkoordinierung



ABLAUFPLAN FÜR DATENEINGABE Datensichtung, -kontrolle und -eingabe in RheumaDok

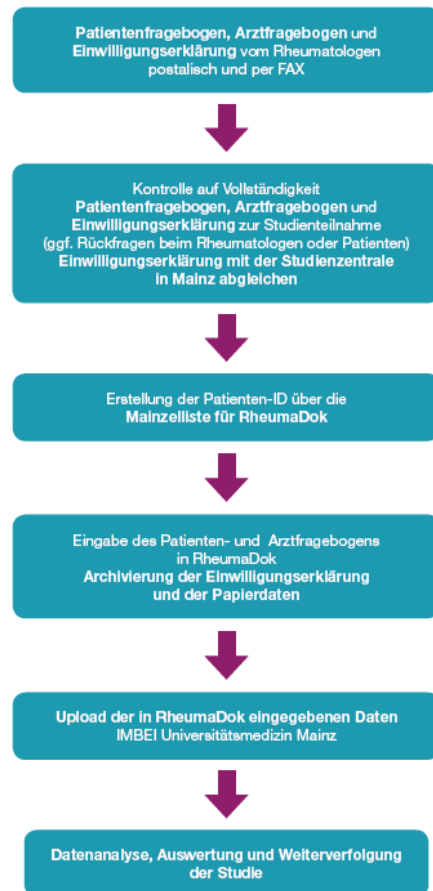


Abbildung 6: Rheuma-VOR-Ablaufplan für die Koordinationszentren und die Dateneingabe

4.2.2 Inhaltliche Erhebungsschwerpunkte von Rheuma-VOR

In den vorherigen zwei Abschnitten wurden das Projekt an sich, der Ablauf und der wissenschaftliche Prozess der Datenerhebung beschrieben. Dies ermöglicht einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Endpunkte der Proof-of-Concept-Netzwerkstudie. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien müssen für die Teilnahme am Rheuma-VOR-Netzwerk gegeben sein:

- Mindestens 18 Jahre alt
- Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (RA, PsA, axSpA) (Erstmanifestation)
- Eigenständige schriftliche Einwilligung mit Angabe von Ort, Datum und Unterschrift nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowohl durch den Primärversorger als auch gegebenenfalls durch den behandelnden Rheumatologen

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Ebenso zeigen die Ziele eine hohe Schnittmenge mit ADAPThera auf. Jedoch ist es notwendig, sie aufgrund der Förderung durch den G-BA als „Neue Versorgungsform“ dezidiert zu definieren und darzustellen.

Im vom G-BA positiv begutachteten Projektantrag sind folgende Endpunkte aufgeführt:

Primäre Endpunkte:

- Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung
- Anteil von Fällen mit tatsächlicher Indikation für eine unverzügliche Facharztüberweisung an allen gemeldeten Fällen

Sekundäre Endpunkte:

- Verbesserung der Screeningleistung der Hausärzte im Projektzeitraum mit höherem Anteil vorrangig zu meldender Patienten mit zeitkritischem Verlauf
- Remissionsraten
- Patientenzufriedenheit
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- Berufliche, soziale und familiäre Situation
- Adhärenz
- Medikationswechsel
- Biologika-Einsatz
- Arztkontakte
- Ungeplante Krankenhausaufenthalte
- Zeiten der Arbeitsunfähigkeit
- Frühverrentung

Zusätzlich gibt Tabelle 7 einen Überblick über die in Rheuma-VOR forcierten Ziele auf den unterschiedlichen Ebenen (282, 286, 292, 299).

Tabelle 7: Projektzielübersicht der Rheuma-VOR-Studie

Ziel	Indikation	Messparameter
Verbesserung der rheumatologischen Versorgung	Verkürzung der Zeitdauer vom Besuch beim Hausarzt bis zur Feststellung der Diagnose durch den Facharzt	Zeitdauer (Tage), Vergleich mit der gematchten Kontrollgruppe des DRFZs
	Erhöhung der Remissionsrate (= keine Krankheitsaktivität) nach einem Jahr Therapie	Facharztbeurteilung der Remission
	Reduktion der Glukokortikoide nach einem Jahr Therapie	Vergleich mit der Kontrollkohorte des DRFZs
	Reduktion ungeplanter Krankenhausaufenthalte	Vergleich der stationären Aufnahmen mit der Kontrollgruppe (DRFZ)
Verbesserung der Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Funktionsstatus	Fragebogen (WHO5, PHQ9, EQ-5D-3L, FFbH, FACIT-Fatigue)
	Steigerung der Arbeitsfähigkeit	Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage und Vergleich mit dem DRFZ und der Literatur
	Stärkung der medikamentenbezogenen Adhärenz der Patienten	Standardisierte Patientenbefragung zur Adhärenz (alle 3-6 Monate)
	Stärkung der Patientenkompetenz durch bedarfsadaptierte patientengesteuerte Nachsorgetermine (Empowerment)	Messung der Anzahl der Kontakte mit dem Beratungs- und Informationsangebot des Koordinationszentrums
Optimierung der Ressourcen in der rheumatologischen Versorgung	Verbesserung der Screeningleistung der Hausärzte (Enabling)	Anzahl der Patienten mit zeitkritischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen
	Entlastung der rheumatologischen Ressource	Anzahl der Verdachtspatienten mit nicht bestätigten Kriterien
	Reduktion von Facharzt-Kontakten nach Erreichen der	Anzahl der Besuche beim Rheumatologen pro Jahr

	Remission	
	Reduktion der Notwendigkeit, Biologika einzusetzen bei frühzeitigem Therapiebeginn	Dokumentation der Behandlungsmodalitäten und Vergleich mit der Kontrollgruppe (DRFZ-Daten)
	Gesundheitsökonomische Evaluation	Vergleich der direkten und indirekten Krankheitskosten mit der Kontrollkohorte des DRFZs
Schaffung von "barrierefreiem" Zugang zur fachärztlichen Versorgung	Charakterisierung der soziodemografischen und epidemiologischen Daten der angemeldeten Patienten	Analyse der Daten hinsichtlich der regionalen Versorgung: Stadt versus ländliche Regionen
		Analyse der soziodemografischen Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Bildung und Migrationshintergrund) auf das Erreichen der Ziele

Wie bei ADAPATHERA werden innerhalb von Rheuma-VOR nach der Studieninformation und Patienteneinwilligung diverse personenspezifische und gesundheitsbezogene Angaben erhoben. Der Hauptunterschied zu ADAPATHERA ist, dass die Patienten zwar quartalsweise vom Rheumatologen betreut werden, jedoch erfolgt die Datenerhebung lediglich bei der Diagnosestellung und nach zwölf Monaten.

Simultan zu ADAPATHERA wird die Kerndokumentation inklusive Soziodemografie erfasst. Dazu kommen weitere personenbezogene Parameter wie die Anthropometrie, der Erwerbsstatus, das körperliche Aktivitätsniveau sowie Angaben zur medikamentösen Basistherapie, zu adjuvanten Therapien und zum Rehabilitationsstatus. Zudem werden bei der RA und PsA die rheumaspezifischen Laborparameter wie das CRP, die BSG, die ACPA und der RF bestimmt und bei der axSpA um das HLA-B27 erweitert. Zur Einschätzung der Erkrankungsbilder werden die Laborwerte mit Angaben zur Bildgebung, zu bestehenden Komorbiditäten und zur Einschätzung der Krankheitsaktivität respektive zur Remission bei der RA und PsA in Form des DAS28 und des SDAI ergänzt. Bei der axSpA wird der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) zur Dokumentation der Krankheitsaktivität angewendet (Abbildung 36 im Anhang).

Die subjektiven gesundheitsbezogenen Angaben aus Patientensicht werden kongruent zu ADAPATHERA erfasst, um mögliche Veränderungen durch eine Rheumatherapie innerhalb eines Jahres beobachten zu können. Unabhängig vom Erkrankungsbild werden körperliche Aspekte wie der Funktionsstatus anhand des FFbH und der Sportumfang abgefragt. Die Lebensqualität wird mit dem EQ-5D-3L ermittelt und um die Erfassung des persönlichen Wohlbefindens mithilfe des WHO-5 ergänzt. Eine mögliche depressive Symptomatik und eine

eventuell bestehende chronische psychische Erschöpfung werden durch den PHQ-9 und mit der FACIT-Fatigue-Scale abgebildet. Zusätzlich werden spezifische Fragebogen eingesetzt, um eine detaillierte Auskunft über den Krankheitsverlauf innerhalb des Studienjahrs zu erfahren. Die RA wird erkrankungsbildspezifisch um den RAID ergänzt, um die Krankheitslast zu erfassen. Ebenso wird der Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) verwendet, um die mit einer RA einhergehende subjektive Krankheitsaktivität zu dokumentieren (siehe Abbildung 37 im Anhang).

Fokussiert man das Erkrankungsbild der PsA, werden bereits aufgrund der herausfordernden Diagnostik mittels Screening zwei Erhebungstools integriert. Hierbei handelt es sich um den diagnoseunterstützenden Fragebogen PEST und den EARP zur Früherkennung der Psoriasis Arthritis. Bei allen Patienten mit einer PsA-Diagnose wird die durch Psoriasis bedingte Medikation erfragt und anhand des Leeds Enthesitis Index wird der Entzündungsstatus der Sehnenansätze ermittelt. Außerdem wird der Anteil der von einer Psoriasis betroffenen Körperoberfläche und anhand des Dermatology Life Quality Index die erkrankungsspezifische Lebensqualität bestimmt.

Zum Erkrankungsbild der axSpA werden zusätzliche Parameter erhoben, um einen umfassenden Überblick über den Krankheitsverlauf nach einer Frühdiagnose zu ermöglichen. Im Zuge der Diagnose werden die ASAS-Klassifikationskriterien für eine axSpA erfasst und mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index zur Erfassung der Krankheitsaktivität ergänzt. Mithilfe des Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index und des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index werden die Beweglichkeitseinschränkungen durch eine axSpA im Alltag festgehalten.

Das sowohl bei ADAPThera als auch bei Rheuma-VOR verwendete Dokumentationsprogramm „RheumaDok“ vom Berufsverband Deutscher Rheumatologen wird für Rheuma-VOR um den PEST, den EARP und den Leeds Enthesitis Index erweitert, um eine standardisierte Dokumentation zu ermöglichen (282, 286, 292, 299).

4.2.3 Eigenständige Rheuma-VOR-Subprojekte

Innerhalb Rheuma-VOR, der bis dato größten Netzwerkstudie in der rheumatologischen Versorgungsforschung in Deutschland, haben sich auf Basis der Projektmeilensteine insgesamt vier eigenständige Subprojekte etabliert, die nicht Teil dieser Promotionsarbeit sind, jedoch einer Erwähnung bedürfen, da eine Interaktion mit der Hauptstudie besteht.

4.2.3.1 Die 15-minütige Sichtungssprechstunde in Rheinland-Pfalz

Von Oktober 2018 bis zum Erhebungsende im Dezember 2020 wird am Koordinationszentrum Rheinland-Pfalz eine 15-minütige Sichtungssprechstunde integriert. Ziel ist es, durch diese weitere Selektionsstufe die Personal- und somit zeitlichen Engpässe zu kompensieren. Alle

Patienten, die innerhalb von zwei Wochen eine rheumatologische Ersteinschätzung wahrnehmen wollen oder innerhalb von vier Wochen nicht wohnortnah einen Termin beim Rheumatologen erhalten, werden von einem Facharzt für Rheumatologie 15 Minuten lang ohne weiterführende Diagnostik visitiert (286, 303). Gleichzeitig kommt die Rheuma-VOR-App zum Einsatz. Verwirft der Rheumatologe die Diagnose, wird der Patient an den überweisenden Arzt zurückverwiesen. Wird eine andere rheumatologische Erkrankung diagnostiziert, vermittelt das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach unabhängig von der Studie einen Termin beim Rheumatologen. Sollte der Rheumatologe den Verdacht einer RA, PsA oder axSpA bestätigen, wird der Patient an das Rheuma-VOR-Netzwerk angebunden. Um zu überprüfen, ob Patienten irrtümlicherweise keine Diagnose erhalten haben, obwohl sie eine entzündlich-rheumatische Erkrankung haben, werden alle Patienten, die in der Sichtungssprechstunde keine Diagnose erhalten haben, telefonisch kontaktiert, um den Diagnosestatus zu erfassen. Der zeitliche Mindestabstand zur Sichtungssprechstunde sollte mindestens drei Monate betragen.

4.2.3.2 Die Rheuma-VOR-App

Das umfangreichste Subprojekt ist die Entwicklung einer App für mobile Endgeräte mit den Betriebssystem iOS und Android, um Primärversorger beim Erstellen einer Verdachtsdiagnose zu unterstützen. Eine direkte und datenschutzkonforme Übermittlung der App-Angaben vom Primärversorger zu den jeweiligen rheumatologischen Koordinationszentren ist gewährleistet. Darüber hinaus ermöglicht die App dem Patienten bereits im Vorfeld eines Arzttermins den Verdacht einer rheumatischen Erkrankung selbst zu prüfen.

Die Digitalisierung stellt das gesamte Gesundheitswesen und mithin die Rheumatologie vor immense Herausforderungen (312). Aufgrund der digitalisierten mobilen Entwicklung erhalten auch medizinisch orientierte Apps für mobile Endgeräte immer mehr Aufmerksamkeit und Relevanz. In der Onkologie werden etwa Apps und webbasierte Programme bereits im breiten Spektrum, z. B. zur Steigerung der körperlichen Aktivität, eingesetzt (313). Mittlerweile werden auch in der Rheumatologie immer häufiger rein rheumatologische Apps verwendet und von den spezifischen Fachgesellschaften empfohlen (312, 314). Von der französischen Fachgesellschaft für Rheumatologie wird die Rheuma-App „Hiboot+“ bereitgestellt, um eine Therapiebegleitung inklusive Medikamenteneinnahme, Tagebuchfunktion und Patientenfeedback zu ermöglichen (314, 315). Ähnliche Funktionen zum Monitoring bieten die RA Live, PsA Live und axSpA Live Apps von UCB (316, 317). Eine der wenigen rheumaspezifischen Apps mit dem Schwerpunkt Bewegung ist die App „Rheuma-Auszeit“ der Deutschen Rheuma-Liga e. V. (314, 317, 318). Obwohl die digitale Präsenz in der Rheumatologie ausbaufähig ist, besteht erfreulicherweise eine große Bereitschaft bei

Patienten, unter der Voraussetzung der Gewährleistung des Datenschutzes zeitliche Ressourcen zur Krankheitsdokumentation aufzubringen (314, 317, 319).

Nach wie vor liegt die größte Herausforderung zur frühen Diagnostik und zügigen Therapieeinleitung an zeitlichen Verzögerungen, einhergehend mit mangelnden Kapazitäten (233, 256, 260, 266). Das ist der Grund, weshalb immer neue Ansatzpunkte und Algorithmen national und international entwickelt werden, um optimale Verdachtsdiagnosen und Überweisungskriterien auszuweisen, damit die begrenzten zeitlichen Kapazitäten des Rheumatologen bestmöglich genutzt werden können (286, 320-325).

Grundsätzlich liegen die Vorteile von spezifischen medizinischen Apps mit ausgewiesenem Nutzen an dem breiten Einsatzspektrum bei chronischen Erkrankungen und dem großen Potenzial bei der Diagnostik, beim Screening und Selbstmonitoring oder der Wissensvermittlung. Sowohl die EULAR als auch die DGRh haben mittlerweile Positionspapiere verfasst, in denen die genannten relevanten Punkte thematisiert und mit der entsprechenden Zukunftsrelevanz verortet werden (312, 326).

Ziel der Rheuma-VOR-App ist es, neben dem Fax einen alternativen Zuweisungsansatz anzubieten, um die Verbesserung der Frühdiagnose zu ermöglichen. Überdies enthält die Rheuma-VOR-App ein Nachschlagewerk über die drei Schwerpunkterkrankungsbilder, das für die Primärversorger über einen separaten ärztlichen Bereich zugänglich ist. Das Nachschlagewerk beinhaltet Informationen zur Definition, Ätiologie, Prognose, Symptome, therapeutischen Prinzipien, Medikation und additive Fallbeispiele (286, 320-323). Auf diese Weise sollen über die inhaltlichen erkrankungsrelevanten Ansatzpunkte hinaus erste Schritte von der Faxtechnologie hin zu digitalen web- oder appbasierten Anmeldeoptionen ermöglicht werden.

4.2.3.3 Rheuma-Bustour

Die Rheuma-Bustour ist eine jährliche, mobile „Open-Access-Screening“-Veranstaltung mit zusätzlichem Informationsangebot. Sie hat sich bereits 2011 in Rheinland-Pfalz etabliert. In einem Zeitraum von einer Woche werden Gemeinden und Städte, die rheumatologisch unterversorgt sind, mit einem als mobile Arztpraxis umgebauten Lastkraftwagen angefahren. Aufgrund der politischen Relevanz werden auch die jeweiligen Landeshauptstädte als Stopp der Rheuma-Bustour genutzt. Im Zuge von Rheuma-VOR wurde das Konzept beibehalten und auf drei Bundesländer und zwei Wochen ausgeweitet. Die Absicht ist, das Bewusstsein für rheumatische Erkrankungen bei Gefährdeten und Betroffenen zu schärfen und potenzielle Frühfälle insbesondere von RA, axSpA und PsA zu identifizieren und Rheuma-VOR zuzuführen (286, 309, 310). Das Kernteam ist multidisziplinär zusammengesetzt und dem jeweiligen Koordinationszentrum zugeordnet. Im Vorfeld einer jeden Rheuma-Bustour wird in Zusammenarbeit mit den örtlichen Arbeitsgemeinschaften und Selbsthilfegruppen der

Deutschen Rheuma-Liga e. V. sowie der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew e. V. die Veranstaltung beworben. Zudem werden die lokalen Printmedien und die sozialen Medien genutzt, um auf die Früherkennungsveranstaltung aufmerksam zu machen. Zusätzlich zur Patientenebene wird die Rheuma-Bustour auf ärztlicher Ebene kommuniziert, sodass etwaige Verdachtsfälle vom Primärversorger direkt per Fax dem Expertenteam gemeldet werden. Ebenso unterstützt der in der Region oder an der nächsten Klinik ansässige Rheumatologe die Rheuma-Bustour.

Jeder Patient, der an einer rheumatologischen Abklärung interessiert ist, erhält einen Screeningfragebogen, einen CRP-Schnelltest und die Möglichkeit eines ärztlichen Diagnosegesprächs. Zeitgleich können im Rheuma-Bus bis zu drei Patienten untersucht werden. Besteht der Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung, wird der Patient direkt in Rheuma-VOR eingeschlossen und möglichst wohnortnah zu einem am Rheuma-VOR-Netzwerk teilnehmenden Rheumatologen überwiesen. Alternativ kann er zur weiteren Untersuchung in das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz einbestellt werden (286, 309-311).

Im Förderzeitraum von Rheuma-VOR waren drei Rheuma-Bustouren angedacht, wobei die Tour im Jahr 2020 aufgrund der SARS-CoV2-Pandemie abgesagt werden musste.

4.2.3.4 Telemedizinische Sprechstunde in Rheinland-Pfalz

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der rheumatischen Versorgungssituation im ländlichen Raum stellt die Telerheumakonferenz dar. Dazu werden im Rahmen eines Praktikums oder per Videosprechstunde interessierte Fachärzte für Allgemeinmedizin im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz zur Früherkennung rheumatischer Erkrankungen und zur Durchführung einer Sichtungssprechstunde geschult. Bei den einmal monatlich stattfindenden Sprechstunden werden Patienten aus der rheumatologisch schlecht versorgten Region Westerwald in der Praxis persönlich vorstellig und vom Arzt zusammen mit einem zugeschalteten Facharzt für Rheumatologie des Koordinationszentrums per Patientus-Video-Software betreut. Die erforderliche Diagnostik, wie beispielsweise die Bestimmung der Laborparameter, wird bereits im Vorfeld des Termins vor Ort durchgeführt oder veranlasst. Bei bestätigter Diagnose werden Therapie und Betreuung im Rahmen einer Videosprechstunde in der Pilotpraxis durchgeführt. Bei komplexen Fällen ist eine Vermittlung an das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, bei Notwendigkeit auch stationär, möglich.

4.2.3.5 Prädiktorische Wertigkeit und Validierung der deutschen Version des Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) und des Early Arthritis for Psoriatic Patients Questionnaire (EARP) zur Früherkennung der Psoriasis Arthritis

Die Diagnostik der PsA stellt sich häufig als herausfordernd dar. Sie wird aufgrund der heterogenen chronisch-inflammatorischen Manifestation und der gelenkdestruierenden

Prozesse durch den schubweisen Verlauf erschwert (3, 168, 294, 327). Wie bei allen rheumatischen Erkrankungen sollte das Ziel sein, die PsA in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren und medikamentös bzw. nicht-medikamentös zu behandeln (168). Die Besonderheit dieses Erkrankungsbilds liegt an der hohen klinischen Schnittmenge zur Dermatologie aufgrund der Psoriasis. Je nach Literatur zeigt die Psoriasis eine Prävalenz von 6 bis 42% der PsA-Patienten (295, 296, 305, 328-330).

Bereits seit 2011 respektive 2012 wird das PEST zur Diagnoseunterstützung und der EARP-Fragebogen zur Frühdiagnostik einer möglichen PsA (305, 306) verwendet. Für beide Fragebogen existiert bis dato noch keine deutsche Validierung, die jedoch im Zuge von Rheuma-VOR als Substudie erfolgt.

Das PEST besteht aus fünf mit einem Ja oder Nein zu beantwortenden Fragen und einem Manikin, bei dem die Patienten die betroffenen Gelenke ankreuzen können. Der Fragebogen unterstützt Allgemeinmediziner und Dermatologen, um Psoriasispatienten für eine weitere Untersuchung durch einen Rheumatologen zu identifizieren. In der Erstvalidierung zeigte das PEST eine Spezifität von 0,78 und eine Sensitivität von 0,94 (306).

Der EARP hingegen ist zur Früherkennung einer PsA im dermatologischen Setting konzipiert. In der Validierungsstudie wird er Psoriasispatienten ausgeteilt, um zehn Fragen mit einem Ja oder Nein zu beantworten. Die interne Reliabilität bei der englischen Validierung lag bei einem Cronbachs α von 0,83. Die Spezifität lag bei 91,6, während die Sensitivität 85,2 betrug (305). Diese beiden Fragebogen wurden zusätzlich zu den Zielfragen, welche an die CASPAR-Kriterien angelehnt sind, bei der Anmeldung per Fax erfasst.

Im Erhebungszeitraum von 21 Monaten wurden 763 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer PsA den Rheuma-VOR Koordinationszentren gemeldet. Von den 517 gesehenen Patienten wurden 217 PsA-Diagnosen bestätigt.

4.2.3.6 Qualitative Befragung der verschiedenen Akteure innerhalb von Rheuma-VOR mittels Experteninterview

Im Zuge der summativen Evaluation von Rheuma-VOR wurde auch ein qualitativer Forschungsansatz in Form von narrativen Interviews der beteiligten Akteure beschlossen. Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie wurden die Interviews telefonisch durchgeführt.

Mit folgenden Leitfragen wurden die Sichtweisen der Patienten und Versorger erfasst:

- Wie erleben Patienten die Versorgung im Rahmen von Rheuma-VOR?
- Welche Unterschiede zur Regelversorgung lassen sich hinsichtlich der Patientenpfade feststellen?
- Welche Erfahrungen machen Ärzte mit der Versorgungsform?
- Welche Barrieren und Vorteile birgt Rheuma-VOR?
- Welches Verbesserungspotenzial hat Rheuma-VOR?

- Was lässt sich daraus für die Optimierung einer möglichen Routineumsetzung von Rheuma-VOR ableiten?

Insgesamt fanden 21 Interviews statt. Die durchschnittliche Dauer der elf Patienteninterviews lag bei 28 Minuten. Auf ärztlicher Seite wurden jeweils fünf Interviews mit den Primärversorgern und den Rheumatologen mit einer durchschnittlichen Länge von 26 Minuten geführt.

4.2.3.7 Prospektive randomisierte kontrollierte Multicenterstudie zur Effektivität der Sprechstunde durch Rheumatologische Fachassistenz (ERFASS)

Eine besondere Rolle nimmt das eigenständig beim G-BA angesiedelte niedersächsische Subprojekt zur Effektivität der Sprechstunde durch Rheumatologische Fachassistenz (284-286, 331) ein. Diese prospektive multizentrische Studie wird mit acht niedergelassenen Rheumatologen aus Niedersachsen, Bayern und Schleswig-Holstein durchgeführt. Einige Studienzentren nehmen sowohl an der Rheuma-VOR Hauptstudie als auch an ERFASS teil. Die Studie beleuchtet, ob ein nennenswerter Unterschied im Krankheitsverlauf besteht, falls ein Patient mit einer RA im Zuge einer Delegation vom Facharzt an nichtärztliches Personal, die Rheumatologische Fachassistenz, verwiesen wird. Die Zielgröße ist dabei der DAS28 CRP (284, 285, 331). Zusätzlich werden sekundäre Parameter wie die Krankheitslast und Lebensqualität, mögliche angstspezifische oder depressive Symptomatiken, die Funktionsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit berücksichtigt (285). Das Randomisierungsverhältnis von Rheumatologischer Fachassistenz (Interventionsgruppe, 30-minütiger Termin) zum Arzt (Kontrollgruppe, 15- bis 20-minütiger Termin) beträgt 1:1. Der zwölfmonatige Erhebungszeitraum ist unterteilt in eine Treat-to-Target-Phase, in der der Patient alle vier bis sechs Wochen in die Praxis einbestellt wird, bis das Therapieziel erreicht ist. Anschließend wird der Patient alle drei bis sechs Monate im Studienzentrum betreut. Alle Treat-to-Target-Visiten und zwei der vier Visiten bis zur Komplettierung des Studienzeitraums werden in der Kontrollgruppe von der Rheumatologischen Fachassistenz durchgeführt. Sämtliche Befunde und Handlungen werden ärztlich genehmigt und von ärztlicher Seite mit dem Patienten besprochen (284-286, 331). Im Erhebungszeitraum von Januar 2018 bis August 2018 wurden 224 Patienten in die Studie eingeschlossen (284, 285, 331).

4.3 Erhebungsparameter in ADAPTERA und Rheuma-VOR beim Erkrankungsbild Rheumatoide Arthritis

Obwohl vier Bundesländer an Rheuma-VOR beteiligt sind und drei Erkrankungsbilder berücksichtigt werden, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf dem Bundesland Rheinland-Pfalz und dem Erkrankungsbild der RA, um einen Abgleich mit ADAPTERA zu ermöglichen. Wie bereits dargelegt, werden die beiden Studien mit der Datenbank-Applikation RheumaDok

erfasst. Die Studien weisen bei den Erhebungsschwerpunkten hohe Schnittmengen auf, die im Folgenden gegenübergestellt werden.

Basis- und Krankheitscharakteristika, Soziodemografie, Anthropometrie, Erkrankungsstatus, Rehabilitationsstatus und die Anzahl der Komorbiditäten, sowie einzelne Lebensstilfaktoren werden zum größten Teil mit der Kerndokumentation des DRFZs erhoben.

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Wohnortgröße
- Wohnsituation (nur Rheuma-VOR)
- Berufliche Situation
- Body-Mass-Index (Gewicht in kg und Größe in cm)
- Rauchstatus
- Körperliche Aktivität und Sport, angelehnt an die Empfehlungen der WHO bzw. den Nationalen Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung
- Subjektive Krankheitswahrnehmung inklusive Auswirkungen auf den Alltag
- Beschwerdedauer bis zur Bestätigung der RA
- Wartezeit auf einen Akuttermin in Tagen
- Distanz zur Praxis des betreuenden Rheumatologen berechnet in km auf Basis der Postleitzahlen innerhalb des öffentlichen Straßennetzes

Laborparameter

Um die systemische Inflammation zu erfassen, werden spezifische und unspezifische serologische Parameter quartalsweise im Zuge der Routineuntersuchung erfasst.

Das C-reaktive Peptid (CRP, mg/dl) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, mm/h) werden als unspezifische Serologien erhoben. Sie finden im später darzustellenden DAS28-Krankheitsaktivitätsindex Berücksichtigung. Als spezifische Rheumaserologie wird der Rheumafaktor (RF) und die Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) bestimmt.

Für ADAPThera werden die entnommenen Blutproben im Labor des Schwerpunkts Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die begleitende Biomarkerforschung pseudonymisiert eingelagert, um sie zu einem späteren Zeitpunkt mittels Proteomik bzw. ELISA-Technik zu untersuchen.

Krankheitsaktivität/Remission

Zur Erhebung und für die Verlaufskontrolle der rheumatischen Krankheitsaktivität wird der von der EULAR im Jahr 1995 publizierte und im Kapitel 2.5.5 vorgestellte Disease-Activity-Score 28 (DAS28) und des Simple Disease Activity Index (SDAI) eingesetzt. Hierfür werden bei beiden Erhebungsparametern 28 Gelenke auf ihre Schwellung und Druckempfindlichkeit

überprüft. In Abhängigkeit von der DAS-Version werden die BSG oder das CRP sowie die subjektive Krankheitseinschätzung des Patienten berücksichtigt und in einem Gesamtscore verrechnet (86, 93, 94). Ein Wert von unter 2,6 wird für den DAS28 BSG als Remission bezeichnet, hingegen wird für den DAS28 CRP ein Wert von unter 2,3 als Remission angenommen (121, 124, 125).

Beim SDAI wird das CRP berücksichtigt und um die Angaben der Krankheitseinschätzung vom Patienten und des Arztes ergänzt. Ein Scorewert von unter 3,3 wird als Remission bezeichnet (17, 91, 129, 130).

Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)

Im ADAPThera-Nachfolgeprojekt Rheuma-VOR wird im Zuge der Erfassung der Auswirkungen der RA der RADAI-Index erfasst, um einen prägnanten Überblick über die Krankheitsaktivität zu erhalten. Der RADAI wurde aus fünf Items des Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) entwickelt (332). In der deutschen Version, die auch im rheumaspezifischen Datenerfassungsprogramm RheumaDOK hinterlegt ist, wird zusätzlich noch der derzeitige Gesundheitszustand ermittelt.

Alle Items werden mittels Likert-Skalen erfragt. Vier Fragen haben eine Ausprägung von 0 bis 10. Die Frage zur Gelenksteifigkeit wird zunächst mit der Ausprägung Nein und Ja differenziert und bietet bei der Angabe „Ja“ die Möglichkeit zwischen sechs Intensitäten von „weniger als 30 Minuten“ bis „den ganzen Tag“ zu differenzieren. Das letzte Item erfasst die Schmerzausprägung körperseitentendifferenziert in acht Gelenken und wird mit der Ausprägung „keine Schmerzen“ (0 Punkte) bis „starke Schmerzen“ (3 Punkte) erfasst und aufsummiert (332-334). Alle Scores werden auf einer Skalierung von 0 bis 10 transformiert aufsummiert und durch die Anzahl der Fragen geteilt, um den gesamten RADAI-Score darzustellen (333). Mittlerweile existieren auch weitere vereinfachte Versionen des RADAI, wie der RADAI-5, der alle Fragen auf einer Likert-Skala von 0 bis 10 abbildet (334). Eine Veränderung des RADAI-Scores um mehr als 1,4 Punkte wird als klinisch relevant betrachtet (335). Bei allen Items spiegelt ein höherer Punktwert eine stärkere Ausprägung bzw. Aktivität wider. Die interne Konsistenz in der Initialstudie von Stucki et al. aus dem Jahr 1995 ist mit einem Cronbachs α von 0,91 als hoch einzuschätzen. Damit einher gehen auch die Ergebnisse einer weiteren Validierungsstudie der Arbeitsgruppe um Fransen et al. und Leeb et al., die ein Cronbachs α von 0,87 respektive 0,917 ermittelten (332-334). Ebenso zeigen sich in allen Studien Korrelationen zu den gängigen RA-spezifischen Erhebungsinstrumenten wie dem DAS28, Clinical Disease Activity Index (CDAI) und SDAI. Der RADAI ist als ein valides und reliables Erhebungsinstrument zu bezeichnen und dient als zusätzlicher Score, um die subjektive Krankheitsaktivität zu erfassen (332-334).

Funktionsstatus

Neben den psychischen Parametern ist eine Erfassung der physischen Parameter des Patienten von großer Wichtigkeit, um den Krankheitsverlauf zu verfolgen (49, 95).

Im Zuge von ADAPThera wurde der Health-Assessment-Questionnaire bzw. der Funktionsfragebogen Hannover benutzt, welche eine hohe Übereinstimmung aufweisen und ineinander überführt werden können (336).

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Im deutschsprachigen Raum hat sich der FFbH neben dem HAQ etabliert. Dieser wurde 1996 initial publiziert und findet neben der RA auch bei anderen Gelenkerkrankungen des rheumatischen Formenkreises in angepasster Form Anwendung (337, 338). Die Grundversion des FFbH besteht aus zwölf alltagsrelevanten Fragen, während sich der FFbH-R für die RA aus 18 Fragen zusammensetzt. Die subjektiven Patientenantworten werden je nach Funktionsstatus und Durchführbarkeit der Alltagsanforderung mit 2 Punkten (Ja), 1 Punkt (Ja, aber mit Mühe) oder 0 Punkten (Nein, oder nur mit fremder Hilfe) bewertet und nach folgender Formel verrechnet (338):

Funktionskapazität

$$\begin{aligned} &= \text{erreichte Punktzahl (Summe der Fragen)} \times 100 / 2 \\ &\times \text{Anzahl an gültigen Antworten} \end{aligned}$$

Hierbei entsprechen 0% der maximalen Einschränkung und 100% der uneingeschränkten Fähigkeit bei der Ausübung verschiedener Alltagstätigkeiten. Folgende Schwellenwerte werden angegeben:

- Normale Funktionskapazität: 80 bis 100%
- Mäßige Funktionskapazität: 70%
- Relevante Funktionskapazität: < 60%

Ab einem Cut-off-Punktwert von 67 scheinen weniger als 1% der Betroffenen zusätzliche Unterstützung zu benötigen (263).

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Der HAQ wird bereits seit 1980 zur Erfassung der Gelenkfunktion und der Bewegungseinschränkung bei der RA verwendet (339, 340). Er gilt als gut validiert, wird in über 60 Sprachen international eingesetzt und ist auch bei anderen Erkrankungsbildern anwendbar (341, 342). Die deutsche Version wurde 1994 von Brühlmann et al. publiziert (343). Der HAQ besteht aus 20 Fragen und vier Differenzierungsbereichen, mit denen acht alltägliche Funktionen erfragt werden. Dies sind die Bereiche Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen und weitere Tätigkeiten, welche auf einer Skala

von 0 (keine Behinderung) bis 3 (hohe Behinderung) subjektiv aus Patientenperspektive angegeben werden (344). Der Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) setzt sich aus den Mittelwerten der höchsten Zahlenwerte, die jeweils für die acht Bereiche angegeben werden, zusammen. Hohe HAQ-Werte entsprechen einem hohen Grad an Einschränkungen. Als kleinste klinisch differenzierbare Einheit wird allgemein eine Veränderung des HAQ-Wertes um 0,22 Einheiten angesehen. Als klinisch signifikante Verbesserung gilt eine Abnahme des HAQ um mindestens 0,5 Einheiten. (339, 341-343, 345). Für die Normalbevölkerung wird ein HAQ-DI von 0,25 (KI 95%: 0,22 bis 0,28) ausgewiesen, wobei für 32% der bevölkerungsrepräsentativen Studienpopulation eine Funktionseinschränkung festgestellt wurde (345).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Wohlbefinden

Die positive Beeinflussung und Wiederherstellung des subjektiven Wohlbefindens sowie der Lebensqualität spielen unabhängig von einer chronisch rheumatischen Erkrankung, aber insbesondere beim Vorliegen einer solchen eine wesentliche Rolle. Dementsprechend sind diese Aspekte auch in den jeweiligen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften als additives Therapieziel ausgegeben (49, 90, 95). Zur Abbildung der Lebensqualität wird der EuroQol-5D-Fragebogen verwendet und zur Erfassung des Wohlbefindens dient der WHO-Five Well-Being Index.

EuroQol-5D-Fragebogen zur Lebensqualität

Der EQ-5D-3L ist ein weitverbreitetes und erkrankungsbildunabhängiges Messinstrument, um die Lebensqualität zu erfassen. Er wurde 1987 von der EuroQol Group entwickelt und findet in über 130 Sprachen Anwendung (346-348). Im Jahr 2005 wurde auf Basis einer Taskforce der EQ-5D-3L weiterentwickelt, um die Sensitivität und den sogenannten Ceiling-Effekt zu reduzieren (347). In der ADAPThera-Studie wurde aufgrund der bereits vorhandenen Anlage des EQ-5D-3L in RheumaDok auch diese Version genutzt. Mithilfe von fünf Fragen mit den Antwortmöglichkeiten „Keine Probleme“, „Einige Probleme“ und „Extreme Probleme“ werden die folgenden für die Lebensqualität relevanten fünf Dimensionen erfasst:

- Mobilität
- Selbstversorgung
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerz/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Zusätzlich wird mit Unterstützung einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 der heutige Gesundheitszustand erfasst, wobei ein hoher Wert einen guten Gesundheitszustand beschreibt (349, 350). Somit ist es möglich, bis zu 243 verschiedene Gesundheitszustände zu

erreichen (348, 349). Unter Anwendung eines Algorithmus wird der EQ-5D-3L mit Berücksichtigung der VAS berechnet. Hierfür subtrahiert man vom Zahlenwert 1 die angegebenen, unterschiedlich gewichteten Punktwerte. Ein Indexwert von 1 stellt den bestmöglichen Gesundheitszustand dar, wobei ein Indexwert von < 0 (variabel) den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand darstellt (349).

Für die deutsche Sprache wird nach dem Time-Trade-Off-Verfahren (TTO) validiert, welches die qualitätskorrigierten Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years) berücksichtigt (351).

WHO-5-Wohlbefindens-Index

Der WHO-5-Wohlbefindens-Index wurde 1998 von der Weltgesundheitsorganisation eingeführt und ist mittlerweile in über 30 Sprachen verfügbar (352, 353). Dieser erkrankungsbild- und altersunabhängige Score besteht aus fünf positiv formulierten Fragen, die den Zeitraum der letzten zwei Wochen berücksichtigen (353). Der Index wird mit einer sechsstufigen Likert-Skala von 0 bis 5 Punkten bewertet. Der erreichte Punktwert wird mit dem Faktor vier multipliziert, um eine Range von 0 bis 100 darstellen zu können (352, 353). Ein hoher Wert deutet auf ein hohes Wohlbefinden hin, während ein niedriger Score auf geringes Wohlbefinden oder sogar auf eine Depression hinweist (352-355).

Obwohl in den meisten Studien auf Basis der DSM-IV-Kriterien ein Cut-off-Wert von ≤ 50 als Screening- Diagnose einer Depression verwendet wird, kann man ab einem Wert von ≤ 28 von einer Major Depression ausgehen. Hierbei liegt die Sensitivität bei Loewe et al. bei 94% und die Spezifität bei 78 (KI 95%) bei einer Genauigkeit von 80 (KI 95%) (353, 355).

Depressive Symptomatik

Obwohl mit dem WHO-5 zusätzlich zum Wohlbefinden auch eine mögliche Depressivität abgebildet werden kann, wird für ADAPThera der Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) gezielt zur Abbildung einer möglichen depressiven Symptomatik genutzt. Der Bogen besteht aus neun Fragen, mit denen die DSM-IV-Kriterien einer Major Depression erfasst werden. Diese können wiederum in das ICD-10 System übertragen werden (356-358). Der PHQ-9 als psychodiagnostisches Instrument auf Syndromebene wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in Rahmen von Forschungsvorhaben eingesetzt, wobei die subjektiven Patientenantworten in einer vierstufigen Likert-Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Dies bedeutet, dass ein Punktwert von 0 bis 27 möglich ist, wobei ein hoher Wert eine hohe depressive Symptomatik darstellt (357-359). Die deutsche Version des Fragebogens, der PHQ-D, basiert ausschließlich auf der Selbstreflexion der Beschwerdehäufigkeit innerhalb der letzten zwei Wochen (358).

Zum einen kann ein kategorialer Algorithmus verwendet werden, mit dem ein mögliches Major Depression Syndrome vermutet werden kann. Zum anderen besteht die Möglichkeit der

Aufsummierung der Punktwerte der jeweiligen Antworten, um die depressiven Beschwerden in ihrem Schweregrad zu quantifizieren (358). Beide Verfahren sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Kategorialer Auswertungsalgorithmus des PHQ-9 (357, 358)

Syndrom	Items	Algorithmus
Major Depressive Syndrome	a-i	Fünf oder mehr der Fragen a–i sind mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet; unter diesen befindet sich auch Frage a oder b. i wird auch dann mitgezählt, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist.

Tabelle 9: Ausprägung der depressiven Symptomatik (357, 358)

Skalensummenwert Depressivität	Schweregrad
0-4	Minimal
5-9	Mild
10-14	Moderat
15-19	Moderat bis schwer
20-27	Schwer

In ihrer Validierungsstudie ermittelten Kroenke et al. eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 88% bei einem Cut-off-Wert von 10 Punkten (357). Die deutsche Validierung wies eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 86% beim Vorliegen einer Major Depression aus (356). In der Studie von Loewe et al., die auch den WHO-5-Index berücksichtigt, lag die Sensitivität bei 98% (KI 95%) und die Spezifität bei 80% (KI 95%) bei einer Genauigkeit von 82% (KI 95%) (355).

Psychische Erschöpfung

Die psychische Erschöpfung ist bei rheumatischen Erkrankungsbildern eine der relevantesten Komorbiditäten. Daher wird innerhalb von ADAPThera und Rheuma-VOR die Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) verwendet, um die chronische Erschöpfung in Form einer generellen Müdigkeit und einer vorhandenen Schwäche bzw. die Schwierigkeit der Ausübung alltäglicher Aktivitäten abzubilden (360). Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde ursprünglich für die Erfassung der Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten (FACT-F) entwickelt, jedoch gilt er mittlerweile als erkrankungsbildunabhängiges, standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur

Beurteilung der fatiguebezogenen Lebensqualität (361). Er findet auch im Fachbereich der Rheumatologie mit der Validierung für die RA seit 2005 Anwendung (362). Der FACIT-Fatigue-Bogen besteht aus 13 Fragen, die auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 bis 4 bewertet werden. Die maximal mögliche Punktzahl von 52 bedeutet, dass keine Fatigue vorliegt (362). Die Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie von Montan et al. zeigen mit einem Mittelwert von $43,5 \pm 8,3$ vergleichbare Werte wie zwei US-Studien, die einen Mittelwert von $43,6 \pm 9,4$ respektive $46,6 \pm 7,2$ aufweisen (360, 363, 364). Eine Einteilung der Schweregrade kann anhand der Daten von Pilgaard et al. aus dem Jahr 2019 vorgenommen werden, die bereits bei RA-Patienten Anwendung fanden. Demnach kann von keiner oder einer leichten Fatigue bei einem Punktwert von 40 bis 52 ausgegangen werden. Eine geringe Fatigue ist zwischen 27 und 39 anzunehmen, während von einer mittelschweren zwischen einem Punktwert von 14 und 26 auszugehen ist. Personen unter einem Scorewert von 14 gelten als schwer betroffen. Als Cut-off-Wert, um eine binäre Kategorisierung vorzunehmen, ist ein Punktwert von 39 anzunehmen (365). Zusätzlich zu den vergleichbaren soziodemografischen Daten ermöglichen psychometrische Merkmale wie die interne Konsistenz sowie faktorielle Analysen und Assoziationen zu verwandten Konstrukten eine Bestätigung der Reliabilität und Validität des FACIT-Fatigue-Fragebogenverfahrens (360).

Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis

Der Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Score (RAID) fasst verschiedene Dimensionen der mit einer RA-Erkrankung einhergehenden Begleitscheinungen wie Schmerz, Funktionsfähigkeit, Fatigue, körperliches und emotionales Wohlbefinden, Schlafqualität und Bewältigungsfähigkeit der Erkrankung zusammen (366, 367). Die sieben Fragen auf der 11-stufigen Likert-Skala werden von 0 bis 10 bewertet und mit nachfolgender Formel berechnet. Dabei wird jede Frage mit einem Faktor, der zwischen 0,12 und 0,21 liegt, zusätzlich gewichtet.

$$\text{RAID} = \text{Schmerzempfinden} \times 0,21 + \text{Funktionsfähigkeit} \times 0,16 + \text{Fatigue} \times 0,15 + \\ \text{körperliches Wohlbefinden} \times 0,12 + \text{Schlafqualität} \times 0,12 + \\ \text{emotionales Wohlbefinden} \times 0,12 + \text{Bewältigungsfähigkeit} \times 0,12$$

Der Gesamtscore liegt in einem Bereich von 0 bis 10, wobei ein hoher Wert für einen schlechteren Patientenstatus spricht und eine größere Alltagsbeeinträchtigung beschreibt (366, 367). Ebenso wird eine Formel ausgewiesen, um den Score zu berechnen, falls eine Variable fehlt. Hierzu wird der Mittelwert der verbleibenden sechs Variablen errechnet, um die fehlende Variable zu ersetzen (366). In der Validierungsstudie zeigt sich eine hohe Reliabilität. Der Intraclass Korrelationskoeffizient (ICC) beträgt 0,90 (KI 95%: 0,84 bis 0,94) und zeigt eine gute Sensitivität bei einem Standardized Response Mean (SRM) von 0,98 (0,96 bis 1,00) verglichen mit dem DAS28 SRM 1,06 (1,01 bis 1,11) (366). In einer 2017 publizierten Studie

von Salaffi et al. werden die Cut-off-Werte für europäische Patienten definiert (368): Die Receiver Operating Characteristic Curve (ROC-Kurve), mit deren Hilfe zwischen Patienten mit aktiver und nicht aktiver Erkrankung unterschieden werden kann, zeigte eine ausgezeichnete Area Under Curve (AUC) von 0,847 (KI 95%: 0,816; 0,878, $p < 0,0001$). Die folgenden Cut-off-Werte werden für die Remission vorgeschlagen: Eine Remission liegt bei einem RAID von ≤ 3 vor, während die Krankheitsaktivität zwischen 3 und kleiner 4 als niedrig bewertet wird. Ein RAID zwischen 4 und kleiner 6 beschreibt eine mittlere Krankheitsaktivität, wogegen eine hohe Krankheitsaktivität bei einem RAID-Score von ≤ 6 angenommen wird (368). Die Arbeitsgruppe von Mistry et al. beschreiben bei einem RAID-Score < 2 eine sehr wahrscheinliche Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität (369).

4.4 Zusammenfassende Darstellung der Auswertungsschwerpunkte von ADAPThera und Rheuma-VOR

In diesem Kapitel werden die Unterschiede von ADAPThera und Rheuma-VOR beschrieben. Um das Grundversorgungskonzept von ADAPThera auszubauen, werden in die Rheuma-VOR-Studie zwei zusätzliche entzündlich-rheumatische Erkrankungen und drei weitere Bundesländer aufgenommen (288, 299). Der Fokus liegt dabei auf dem Erkrankungsbild der RA und dem Bundesland Rheinland-Pfalz. Die folgende Tabelle 10 ermöglicht einen Überblick über die Erkrankungsbilder und die teilnehmenden Bundesländer:

Tabelle 10: Erhebungsunterschiede von ADAPThera zu Rheuma-VOR

ADAPThera	Rheuma-VOR
<i>Rheumatoide Arthritis</i>	<i>Rheumatoide Arthritis</i> Psoriasis Arthritis Axiale Spondyloarthritis
<i>Rheinland-Pfalz</i>	<i>Rheinland-Pfalz</i> Niedersachsen Saarland Berlin

Betrachtet man die Erhebungsschwerpunkte der beiden Versorgungsnetzwerke lässt sich festhalten, dass für jedes erfasste Erkrankungsbild vergleichbare erkrankungsbildspezifische Parameter zu den Schwerpunkten Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, Lebensqualität, Wohlbefinden, depressive Symptomatik, psychische Erschöpfung und Krankheitslast vorliegen.

Das Ziel ist es, die finalen Daten von ADAPThera darzustellen. Simultan wird mit Rheuma-VOR im Land Rheinland-Pfalz verfahren. Die RA-Daten nahezu einer Dekade werden

vorgestellt und miteinander verglichen. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die RA-Erhebungsparameter in ADAPThera und Rheuma-VOR.

Tabelle 11: Berücksichtigte erkrankungsspezifische Parameter

ADAPThera	Rheuma-VOR
Personenbezogene Daten	
Soziodemografie Anthropometrie Erkrankungsstatus Körperliche Aktivität Rehabilitationsstatus Anzahl Komorbiditäten	Soziodemografie Anthropometrie Erkrankungsstatus Körperliche Aktivität Rehabilitationsstatus Anzahl Komorbiditäten
Laborparameter	
CRP, BSG, ACPA, RF	CRP, BSG, ACPA, RF
Krankheitsaktivität/Remission	
DAS28 SDAI	DAS28 SDAI RADAI
Funktionsstatus	
FFbH HAQ	FFbH
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Wohlbefinden	
EQ-5D-3L WHO-5	EQ-5D-3L WHO-5
Depressive Symptomatik	
PHQ-9	PHQ-9
Psychische Erschöpfung	
FACIT-Fatigue	FACIT-Fatigue
Krankheitslast	
RAID	RAID

Der Auswertungsschwerpunkt liegt dabei auf der Visualisierung des Prozesses der Risikostratifizierung unter Berücksichtigung der verschiedenen Selektions- und Entscheidungsebenen. Die erkrankungsspezifische Versorgungssituation der Patienten wird zum einen anhand der Krankheitsaktivität respektive Remission, der Beschwerdedauer und der Wartezeit von der Anmeldung durch den Primärversorger bis zum rheumatologischen Facharzttermin beurteilt, zum anderen werden basierend auf den Postleitzahlen (Wohnorten) der Patienten, den zuweisenden Primärversorgern und den behandelnden Rheumatologen die

Anreisewege und Zuweisungsstrukturen innerhalb von Rheinland-Pfalz visualisiert. Partiiell wird der Funktionsstatus vertieft beruicksichtigt. Additiv erfolgt die Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitaet und des Wohlbefindens, der depressiven Symptomatik, der psychischen Erschoepfung sowie der Krankheitslast.

4.5 Statistische Auswertung von ADAPTERA und Rheuma-VOR

Von den Studienteilnehmern an ADAPTERA und Rheuma-VOR stehen prospektiv erhobene Primärdaten zur Verfuegung, die mittels Case Report Form (CRF) erfasst werden.

Alle in ADAPTERALive erhobenen Daten werden im CSV-Format exportiert und mithilfe des Datenursprungs 65001:Unicode (UTF-8) in Microsoft Excel ueberfuehrt.

Dieser Datensatz wird mit einem Zusatzdatensatz, in dem alle Anmeldeungsmodalitaeten erfasst sind, zusammengefuehrt, um die studienrelevante Verdachtsdiagnose, die finale Diagnose und die bis zu fuef essenziellen Zeitpunkte zu erhalten.

Die fuef relevanten Zeitpunkte sind:

- Faxeingang beim bundeslandspezifischen Koordinationszentrum
- Gegebenenfalls der Termin der Sichtungssprechstunde
- Gegebenenfalls der Zeitpunkt der Terminvergabe
- Visite 1 beim Rheumatologen
- Visite 2 beim Rheumatologen, 12 Monate nach Visite 1

Die Daten werden mithilfe der Software R (Version 4.1.2) und IBM SPSS Statistics V27 analysiert. Fuer die geografischen Visualisierungen wird die Geomarketing-Software RegioGraph Analyse 2018 (GfK GeoMarketing GmbH, Bruchsal) verwendet.

Deskriptive und inferenzstatistische Analysen

Die Datenanalyse des Hauptschwerpunkts bei ADAPTERA und Rheuma-VOR erfolgt vorwiegend deskriptiv anhand von Visualisierungen in Flowcharts. Bei Moeglichkeit werden die Daten additiv mit dem Mittelwert (MW), der Standardabweichung (SD), dem minimalen Wert (Min), dem maximalen Wert (Max) und der Anzahl der fehlenden Angaben (N fehlend) ergaenzt. Bei deskriptiven Daten mit Zeitbezug wird zusaetzlich der Median (Md) und die Interquartil Range (IQR) ausgewiesen.

Fuer die Auswertung der Sichtungssprechstunde wird die Sensitivitaet und Spezifitaet sowie der positive und negative praediktive Wert ausgewiesen.

Innerhalb der beiden Studien wird eine multiple Imputation fehlender Werte von Baseline-Variablen durchgefuehrt. Eine Testung auf Normalverteilung erfolgt vorab durch den Shapiro-Wilk-Test respektive Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur. Die Verlaufsanalysen werden fuer die metrischen Variablen jeweils mit einem linearen Regressionsmodell mit

randomisierten Effekten zur Analyse stetiger Endpunkte unter Berücksichtigung der Bindungen zwischen V1 und V2 durchgeführt.

Für die kategoriale Variable „sportliche Aktivität“ wird ein t-Test zur Analyse stetiger Endpunkte für gepaarte Gruppen durchgeführt. Ebenso werden die Effekte, die zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle (KI 95%) und die p-Werte ausgewiesen.

Es wird keine Alphakorrektur durchgeführt, da die Zielgrößen als explorativ zu betrachten sind. Die Zuweisungsqualität der einzelnen Facharzttrichtungen wird mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitige Signifikanz) bestimmt.

Der zweiseitige Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Parametern der Krankheitsaktivität bzw. der Remission, der Beschwerdedauer und der Entfernung zum Rheumatologen wird für alle Parameter anhand der Spearman-Rho-Korrelation durchgeführt. Zudem wird der Korrelationskoeffizient ausgegeben.

Mögliche Gruppenunterschiede der jeweiligen Parameter werden in Abhängigkeit der Normalverteilung mit einem t-Test bei unabhängigen Stichproben bzw. einem Mann-Whitney-U-Test (MWU) geprüft (zweiseitige Signifikanz). Liegen keine vorgegebenen Cut-off-Werte zur Gruppendifferenzierung vor, werden die Gruppen anhand des Medians aufgeteilt.

Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests werden die Wartezeiten der Fax- und App-Meldungen bis zur rheumatologischen Abklärung anhand der Meldejahre geprüft (asymptotische Signifikanz).

Für alle Analysen wird ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Teilweise werden die p-Werte auch $p < 0,01$ ausgewiesen.

Folgende Variablen werden im linearen Regressionsmodell als Einflussvariablen berücksichtigt:

DAS28 BSG

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Entfernung zum Rheumatologen

DAS28 CRP

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Entfernung zum Rheumatologen

SDAI

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Entfernung zum Rheumatologen

RADAI

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThera wird der RADAI nicht erfasst.

FFbH

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann dementsprechend nicht berücksichtigt werden.

HAQ

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei Rheuma-VOR wird der HAQ nicht erfasst.

EQ-5D-3L

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann folglich nicht berücksichtigt werden.

WHO-5

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann folglich nicht berücksichtigt werden.

PHQ-9

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann dementsprechend nicht berücksichtigt werden.

FACIT

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann dementsprechend nicht berücksichtigt werden.

RAID

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Rente (Ja/Nein), Wohnortgröße, Wohnsituation, Rentenstatus, Beschwerdedauer, Entfernung zum Rheumatologen. Bei ADAPThERA wird die Wohnsituation nicht erhoben und kann folglich nicht berücksichtigt werden.

Komorbiditäten

Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), BMI, Raucherstatus, Entfernung zum Rheumatologen

Deskriptive und inferenzstatistische Analysen der Exkurse

ADAPThERA

Die Verlaufsdarstellung der Krankheitsaktivitäten DAS28 BSG, DAS28 CRP und SDAI der ersten vier Jahre erfolgt innerhalb von ADAPThERA mittels einfaktorieller ANOVA (Analysis of Variance) mit Messwiederholung. In Verbindung damit werden anhand des Mauchly-Tests auf Sphärizität die Stichprobenvarianzen der einzelnen Messzeitpunkte auf Homogenität geprüft. Als Zwischensubjektfaktoren werden das Geschlecht und das Alter berücksichtigt. Post-hoc wird aufgrund des mehrfachen Testens für den Haupteffekt eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um dem Alpha-Fehler entgegenzuwirken. Die Unterschiede in Verbindung mit den paarweisen Vergleichen der Post-hoc-Analytik werden anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der Konfidenzintervalle (KI 95%) angegeben. Die Effektstärke f wird nach Cohen angegeben (370, 371).

Rheuma-VOR

Die statistischen Analysen des Exkurses sollen lediglich einen Überblick über die relevanten RA- und Rheinland-Pfalz-spezifischen Aspekte ermöglichen. Jede dieser Subfragestellungen stellt grundsätzlich die Möglichkeit einer eigenständigen Promotionsarbeit dar.

Die Bewertung der Rheuma-VOR-App erfolgt anhand des Chi-Quadrat-Tests mit zweiseitiger Berücksichtigung der Signifikanz. Ebenso werden die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert ausgewiesen. Das Signifikanzniveau für die Interrater-Reliabilität von den Einschätzungen der Beurteilenden (Fax/App/SSP) wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zusätzlich wird Cohens Kappa-Koeffizient verwendet, um das Maß der Übereinstimmung der Einschätzungen zu ermitteln. Außerdem werden die Lagemaße Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) ausgegeben.

Die Darstellung der Daten der beiden Rheuma-Bustouren erfolgt zusammengefasst in deskriptiver Form anhand eines Flowcharts. Die Videosprechstunde wird ebenfalls deskriptiv dargelegt.

Statistische Power für das gesamte Rheuma-VOR-Projekt

Während in ADAPThERA keine Analysen zur statistischen Power durchgeführt werden, da der Fokus auf dem Status quo liegt, ist innerhalb von Rheuma-VOR eine Berechnung zur Bestimmung der Fallzahlen relevant. Diese erfolgt mitunter auf Basis der Erfahrungswerte von Rheuma-VOR. Ziel ist es, während der Rekrutierungsphase 6875 Screeningfaxeingänge in den Koordinationszentren zu vermerken. Die Fallzahlkalkulation basiert auf einer Schätzung von Fällen mit tatsächlicher Indikation für eine unverzügliche Facharztüberweisung anteilig von allen durch die Primärversorger gemeldeten Fällen. Auf Basis einer Worst-Case-Annahme wird davon ausgegangen, dass der Anteil zu Beginn bei 50% liegt und sich ab der Hälfte der

Projektlaufzeit auf mindestens 55% steigert. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 bei einer Power von 0,9 ist eine Fallzahl von mindestens 4950 gemeldeten Fällen notwendig. Zudem geht man bei Rheuma-VOR auf Basis der ADAPTERA Daten davon aus, dass 70% der gemeldeten Patienten den Termin beim Rheumatologen wahrnehmen. Legt man der Berechnung eine zusätzliche antizipierte Drop-out-Rate von 28% zugrunde, müssen mindestens 6875 Verdachtsfälle an die Koordinationszentren gemeldet werden.

Der antizipierte Drop-out von 1925 Patienten setzt sich zusammen aus 1375 Patienten (20% von 6875), bei denen keine Diagnose vorliegen würde sowie aus 550 Patienten (10% von 550) mit unvollständigen Daten, einer ungültigen oder zurückgezogenen Einwilligung zur Studienteilnahme oder ohne Einwilligung bzw. mit zurückgezogener Einwilligung zur Datenschutzerklärung.

5. Ergebnisse

Basierend auf dem Studienzeitraum von Rheuma-VOR wurden insgesamt 33 rheumatologische Facheinrichtungen detektiert. Der Versorgungsatlas der KV RLP wies im Jahr 2016 insgesamt 13 vertragsärztliche internistisch-rheumatologische Praxen aus (267).

Folglich sind latente Abweichungen in der Anzahl der Einrichtungen im Abgleich mit ADAPTERA und Rheuma-VOR möglich. Für die Analyse wurde nicht unterschieden, ob es sich dabei um eine klinische Einrichtung mit einer ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung nach § 116b SGB V oder um eine niedergelassene internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis handelt. Ebenso wurden stationäre Einrichtungen mit aufgeführt. Die Intention war, einen möglichst vollständigen Überblick über die Versorgungslandschaft in Rheinland-Pfalz zu erhalten. Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, befindet sich ein Großteil der Rheumatologen in den urbanen Regionen wie Mainz, Ludwigshafen, Kaiserslautern, Trier und Koblenz mit einer Einwohnerzahl von 100 000 und mehr. Betrachtet man die ländlichen Regionen wie den Hunsrück oder den Westerwald, nimmt die Versorgungsdichte merklich ab. Anzumerken ist, dass eine im Zuge von Rheuma-VOR weitergebildete allgemeinmedizinische Praxis im Westerwald als rheumatologischer Sekundärversorger aufgeführt ist.

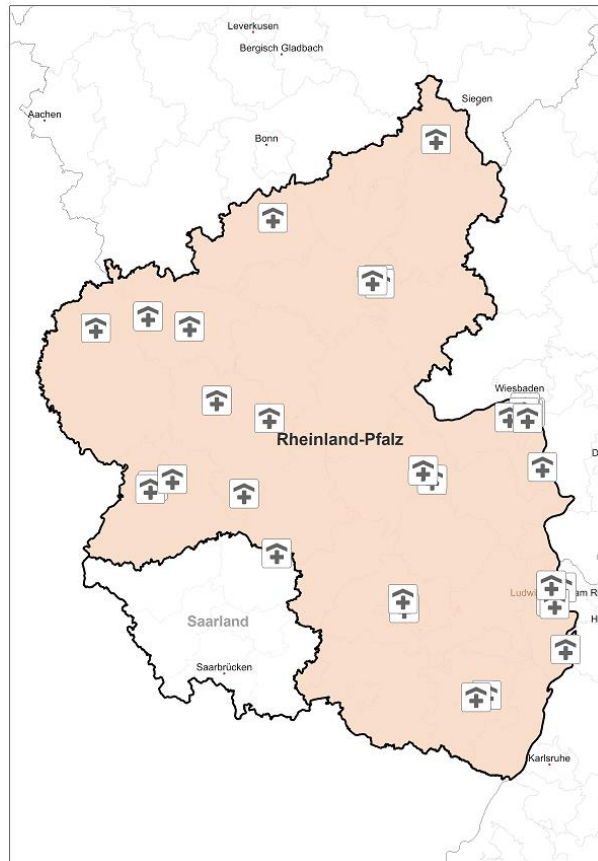


Abbildung 7: Rheumatologische Versorgungseinrichtungen in Rheinland-Pfalz

5.1. ADAPThERA-Ergebnisse

Die Datenerhebung von ADAPThERA fand über den Förderzeitraum hinaus von Januar 2012 bis Juni 2017 statt. Während sich die Anmeldezeiten seit Projektende nicht geändert haben, wurden die von den Rheumatologen und Patienten zu erhebenden Daten in RheumaDok sukzessive aufgearbeitet und ergänzt. Ebenso konnten einzelne additiv dokumentierte Dateien inkludiert werden. Die Komplettierung wurde im Mai 2020 mit einer vollständigen Aufarbeitung final abgeschlossen. Hieraus resultiert eine aufgrund der Fortführung bis ins Jahr 2018 nachdokumentierte deutlich größere Patientenkohorte gegenüber denen der Jahre 2016 oder 2019 und in den themenspezifischen Promotionen, respektive Publikationen (289-291).

Neben dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach und dem Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsmedizin Mainz haben zehn rheumatologische Einrichtungen in Rheinland-Pfalz am Versorgungsnetzwerk teilgenommen (siehe Abbildung 8).

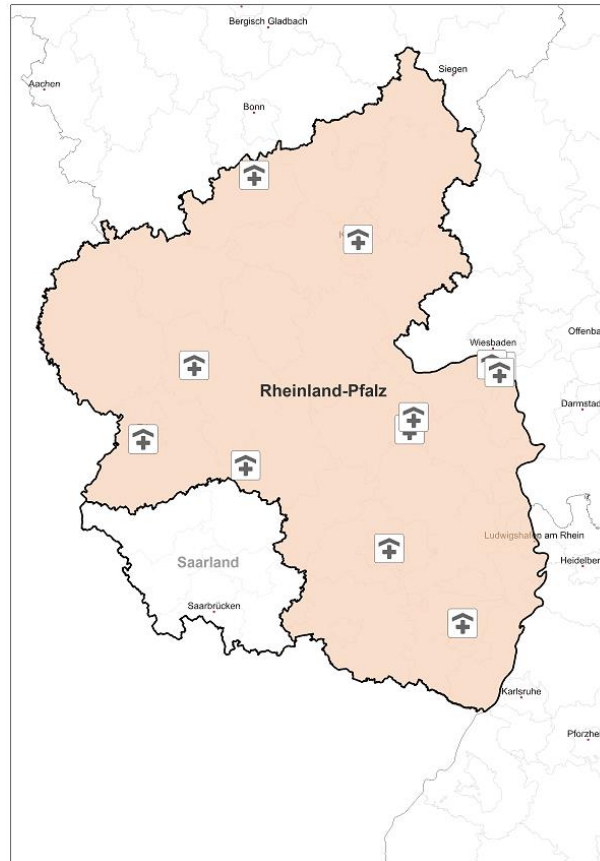


Abbildung 8: Überblick über die an ADAPTERA teilnehmenden Rheumatologen

5.1.1 Triage

Innerhalb des 66-monatigen Erhebungszeitraums wurden 454 Patienten mit einer positiven RA-Diagnose erfasst. Insgesamt erhielt das Koordinationszentrum in Bad Kreuznach 1338 RA-Verdachtsdiagnosen, wovon 1111 als Faxeingänge verzeichnet wurden. Weitere 131 Patienten wurden direkt vom Primärversorger an die Rheumatologen überwiesen und von den Einrichtungen direkt eingeschlossen. Bei weiteren 96 Patienten konnte ein Einschluss über einen stationären Aufenthalt im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz vollzogen werden.

Betrachtet man den gesamten nachvollziehbaren Diagnose- und Triageprozess zusammenfassend, wurden von den 1045 Anmeldungen durch die Primärversorger bereits 238 (22,8%) Verdachtsdiagnosen verworfen. Insgesamt wurden 807 rheumatologische Facharzttermine vergeben. Dies bedeutet, dass formal 77,2% der Patienten die Klassifikationskriterien erfüllt haben. Insgesamt wurden 777 Termine wahrgenommen, von denen 227 Patienten (29,2%) eine frühe RA-Diagnose erhielten. Addiert man zu den positiven Diagnosen die Direktüberweisungen und die stationären Einschlüsse hinzu, ergibt sich eine Kohorte von 454 Patienten.

Zusätzlich bietet die Abbildung 9 eine Übersicht über den Selektionsprozess von 1338 gemeldeten Personen bis zur Studienpopulation von 454 Patienten.

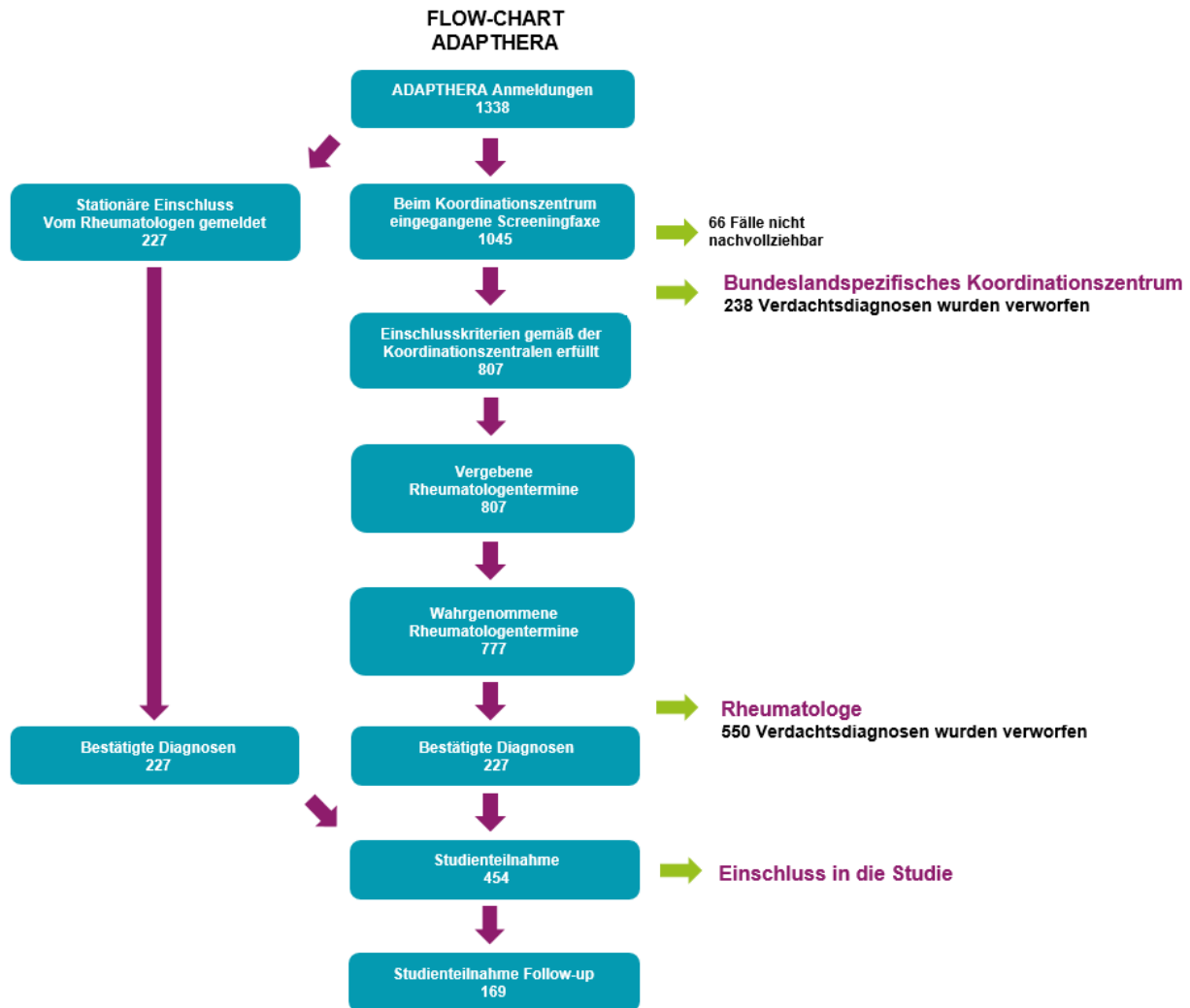


Abbildung 9: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen in ADAPThERA

Für 169 Patienten konnte eine Einjahres-Follow-up-Visite erfasst werden. Zu beachten ist, dass Patienten, die nach dem 01.06.2016 eingeschlossen wurden, aufgrund des Studiendesigns kein Follow-up aufweisen konnten. Wegen des Auslaufens der Förderung und der Überführung in die Eigenfinanzierung nahmen die Einschlüsse sukzessive ab, sodass für 17 Patienten kein Follow-up möglich war.

5.1.2 Zuweiserstrukturen

Im Studienzeitraum wurden 1338 Verdachtsfälle einer frühen RA gemeldet, wobei 227 Patienten von den niedergelassenen Rheumatologen erstdiagnostiziert und retrospektiv eingeschlossen wurden. Die Anzahl und Zusammensetzung der Zuweisungen hat sich im Zuge der vollständigen Aufarbeitung nicht verändert und entspricht den bereits publizierten Daten (290). Von den 1111 von Primärversorgern angefragten Verdachtsdiagnosen konnten für 1045 die Zuweiser nachverfolgt werden. Zu betonen ist vorab, dass bei den Zuweisern nicht die finale Anzahl an bestätigten Diagnosen relevant ist, sondern wie viele Patienten vom

Rheumatologen des multidisziplinären Teams des Koordinationszentrums als weiterführend abklärungsbedürftig eingeschätzt werden. Als aktivste Gruppe der Zuweiser agierten die Allgemeinmediziner mit 754 Zuweisungen bei 596 erfüllten Klassifikationskriterien und letztlich 175 Diagnosen. Als rheumatologisch abklärungsbedürftig eingeschätzt wurden 79,1% aller durch die Allgemeinmediziner eingereichten Verdachtsdiagnosen. Die Internisten sandten 212 Faxe an das Koordinationszentrum, von denen 154 Anfragen (77,7%) die Zuweisungskriterien für einen rheumatologischen Facharzt erfüllten. Die Gruppe der Orthopäden hatte 68 Abklärungen angefragt, wovon 51 Verdachtsfälle (75,0%) zur Abklärung weitergeleitet wurden. Andere Fachärzte wie die Neurologen stellten elf Verdachtsdiagnosen, wovon lediglich sechs Patienten (54,6%) die Anfragekriterien erfüllten. Die Zuweisungsqualität der einzelnen Facharzttrichtungen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,061$) (siehe Tabelle 12) (290, 372).

Tabelle 12: Erweiterte Übersicht über die Zuweisungs- und Einschlussquoten der Primärversorger in ADAPThERA

Zuweiser	Zuweisungs- kriterien <i>nicht</i> erfüllt	Zuweisungs- kriterien erfüllt	Anzahl RA- Diag- nosen	Ge- samt	Chi-2 (zwei- seitig)
Allgemeinmediziner	158 (20,9%)	596 (79,1%)	175	754	p = 0,061
Internist	58 (27,3%)	154 (77,7%)	41	212	
Orthopäde	17 (25,0%)	51 (75,0%)	9	68	
Andere	5 (45,4%)	6 (54,6%)	2	11	
Gesamt	238	807	227	1045	

* signifikant bei $p < 0,05$

5.1.3 Demografische Basischarakteristika der ADAPThERA-Kohorte

Innerhalb der Studie konnten das Alter und das Geschlecht für alle 454 eingeschlossenen Patienten auf Basis gemeldeter Verdachtsdiagnosen rekonstruiert werden. Aufgrund des Netzwerkcharakters und der Überführung in die Regelversorgung wurde die letzte Datendokumentation im Juni 2018 durchgeführt und für die Datenauswertung berücksichtigt. Der letzte Einschluss eines Patienten erfolgte im Juni 2017, bevor ADAPThERA von RheumaVOR abgelöst wurde. Die maximal mögliche Visitenanzahl lag bei 23 entsprechend 5,5 Studienjahren. Die Datenerhebung erfolgte im Zuge der jeweiligen quartalsweisen Routineuntersuchungen. Diese konnte jedoch aufgrund des Gesundheitszustands, der Krankheitsaktivität oder Terminverschiebungen um mehrere Wochen variieren. Die Visiten

wurden mit einer Abweichung von sechs Wochen vor oder drei Monaten nach dem geplanten Jahres-Follow-up berücksichtigt und den Jahresvisiten zugeordnet. Dementsprechend waren maximal sechs Visiten in den relevanten 60 Monaten möglich. Aufgrund des erneuten Datenexports, vollständiger Aufarbeitung und Zusammenführens mehrerer Datensätze konnten letztlich Basischarakteristika für maximal 317 Patienten rekonstruiert werden.

Um eine Vergleichbarkeit mit dem Nachfolgeprojekt Rheuma-VOR zu gewährleisten, richtet sich der Fokus in der nachfolgenden Analyse auf die Erhebung der Erstdiagnose und auf das Einjahres-Follow-up. Für diese Analyse lagen die Daten von 317 Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses und für 169 Patienten nach einem Jahr vor. Nach fünf Jahren waren es lediglich noch sieben Patienten, die an der Studie teilnahmen. Die nachfolgende Tabelle 13 stellt die jährliche Übersicht der an der Studie teilnehmenden Patienten dar.

Tabelle 13: Anzahl der Visiten nach Monaten

Visite	1	2	3	4	5	6
Monat	0	12	24	36	48	60
Anzahl der Patienten	317	169	111	84	37	7

In der Studienkohorte waren bei Einschluss 308 Patienten (68,8%) weiblich und 146 Patienten (32,2%) männlich. Das Durchschnittsalter lag bei $55,84 \pm 14,86$ Jahren. Der jüngste Patient war 17 Jahre alt; die Einwilligung wurde von den Erziehungsberechtigten gegeben. Der älteste Patient mit einer RA-Diagnose war 87 Jahre alt (siehe Tabelle 14) (290, 372). Die nachfolgenden Daten basieren auf dem aufgearbeiteten Datenexport aus RheumaDOK vom Mai 2020 mit 317 Fällen. Sie sind ebenfalls in Tabelle 14 dargestellt. Mit einem BMI von etwas über 27 waren die Patienten durchschnittlich etwas übergewichtig, wobei die Spannweite von einem untergewichtigen BMI von 17,80 bis zu einem sehr stark adipösen BMI von 50,70 reichte. Der Anteil der Raucher lag bei 15,8% (N = 38). Durchschnittlich wiesen die Patienten bei Einschluss 2,55 Komorbiditäten wie etwa Übergewicht, Depression, Diabetes Mellitus, chronische Atemwegs- oder Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, chronische Magen- bzw. Darmerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, aber auch rheumanahe Komorbiditäten wie Psoriasis, degenerative Gelenkerkrankungen, Osteoporose, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen und einen Bandscheibenvorfall auf. Die Studienkohorte setzt sich vorwiegend aus Patienten des ländlichen Raums zusammen. Bei Studieneinschluss waren bereits 67 Patienten (31,3%) krankheits- oder altersbedingt berentet. Bei Visite 2 war ein minimaler Anstieg auf 32,5% (N = 40) zu verzeichnen. Einen positiven RF hatten 49,8% der Patienten (N = 147) und 56,8% der Patienten (N = 109) wiesen ACPA auf.

Tabelle 14: Baseline-Charakteristika der ADAPThERA-Kohorte

	ADAPThERA Visite 1	ADAPThERA Visite 2
Gesamt (N)	454	
Weiblich (% , N fehlend)	308 (68,8%, 0)	
Alter MW (SD, Min, Max, N fehlend)	55,84 (14,86, 17, 87, 0)	
Gesamt (N)	317	169
Weiblich (% , N fehlend)	217 (68,4%, 0)	115 (68,1%, 0)
Alter MW (SD, Min, Max, N fehlend)	55,40 (14,35, 17, 86, 0)	56,24 (15,03, 18, 86, 0)
BMI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	27,23 (5,21, 17,80, 50,70, 25)	26,70 (5,30, 17,80, 50,70, 5)
Raucher (% , N fehlend)	38 (15,8%, 76)	12 (9,6%, 44)
Anzahl Komorbiditäten MW (SD, Min, Max, N fehlend)	2,55 (3,27, 0, 19, 0)	2,94 (3,69, 0, 25, 0)
Rente (% , N fehlend)	67 (31,3%, 103)	40 (32,5%, 46)
Wohnortgröße: > 1 Mio. (% , N fehlend)	1 (0,7%, 175)	1 (1,3%, 89)
Wohnortgröße: > 100 000 (% , N fehlend)	15 (10,6%, 175)	9 (11,3%, 89)
Wohnortgröße: > 20 000 (% , N fehlend)	29 (20,4%, 175)	17 (21,3%, 89)
Wohnortgröße: > 5000 (% , N fehlend)	26 (18,3%, 175)	19 (23,8%, 89)
Wohnortgröße: < 5000 (% , N fehlend)	71 (50,0%, 175)	34 (42,5%, 89)
Beschwerdedauer (in Jahren) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	0,25 (0, 0,16, 0,50, 6, 84) 0,46 (0,74)	
Beschwerdedauer Cut-off max 1 Jahr (% , N fehlend)	223 (95,7%, 84)	
Beschwerdedauer Cut-off max 3 Monate (% , N fehlend)	121 (51,9%, 84)	
Beschwerdedauer Cut-off max 6 Wochen (% , N fehlend)	53 (22,7%, 84)	

	ADAPThERA Visite 1	ADAPThERA Visite 2
Fax bis Rheumatologen (in Tagen) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	20 (0, 12, 31, 110, 317) 23,89 (18,18)	
Fax bis Rheumatologen bei Studienteilnahme (in Tagen) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	10 (0, 0, 28, 110, 206) 17,91 (22,50)	
Entfernung zum Rh. (in km) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	35 (0, 13,5, 60, 154, 168) 42,84 (35,93)	
Anzahl RF+ (%, N fehlend)	147 (49,8%, 22)	
Anzahl ACPA+ (%, N fehlend)	109 (56,8%, 125)	

5.1.4 Geografie

Um eine geografische Verortung der Einzugsgebiete zu ermöglichen, wurde um die Praxen ein 5-, 15- und 25-km-Radius gezogen. Die Abbildung 10 bestätigt die vorwiegend in der Eifel, im Hunsrück und Westerwald bestehenden geringeren Schnittmengen von Rheumatologen. Mit Blick auf die zu bewältigenden Distanzen ist das Verhältnis zwischen Fläche und Dichte an Versorgern für den Patienten ungünstig, vorrangig unter Berücksichtigung der dargelegten Radien. Zu berücksichtigen ist ebenso, dass in ländlichen Regionen meist ein eigenes Fahrzeug notwendig ist, um den Rheumatologen in der von der DGRh geforderten maximalen Fahrzeit von 45 Minuten erreichen zu können. Dort ist im Gegensatz zu den urbanen Gebieten der öffentliche Nahverkehr deutlich weniger ausgebaut.

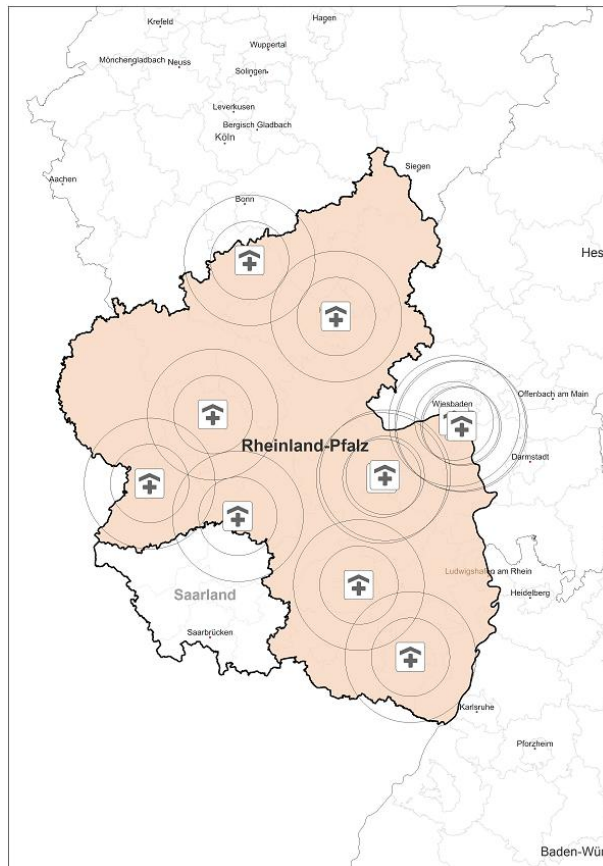


Abbildung 10: An ADAPThERA teilnehmende Rheumatologen inklusive Radien mit 5, 15 und 25 km

Unter Berücksichtigung der geografischen Gegebenheiten auf Basis der Postleitzahlen sind aus Rheinland-Pfalz flächendeckend Zuweisungen für das ADAPThERA-Netzwerk erfolgt. Für die Visualisierung wurden alle Zuweisungen unabhängig vom zuweisenden Arzt anhand der Postleitzahlgebiete zusammengefasst und aufsummiert (siehe Abbildung 11).

Von den 1272 nachvollziehbaren Verdachtsfällen stammten 40 aus den umliegenden Bundesländern Baden-Württemberg, Hessen, Nordrhein-Westfalen und Saarland. Bei weiteren 29 zuweisenden Primärversorgern wurde der Wohnort nicht eindeutig dokumentiert. Bei den Zuweisungen sind regionale Unterschiede innerhalb des Netzwerks zu erkennen. Zum Beispiel weisen die ländlichen Regionen um Eifel, Hunsrück und Westerwald eine deutlich geringere Zuweisungsdichte und Zuweisungsanzahl auf als die urbanen Einzugsgebiete um die Städte Bad Kreuznach, Kaiserslautern, Koblenz, Landau, Ludwigshafen, Mainz und Trier. In diesen Städten sind auch rheumatologische Einrichtungen ansässig. Die Abbildung 11 ermöglicht eine Übersicht über die Anzahl der Zuweisungen basierend auf den Postleitzahlen und der Anzahl der vom Rheumatologen gesehenen Patienten. Insgesamt erreichte das Koordinationszentrum aus 302 verschiedenen Postleitzahlgebieten und von mindestens 377 verschiedenen Primärversorgern Zuweisungen. Eine genauere Anzahl kann aufgrund der Dokumentationsqualität nicht getroffen werden. Somit wurden durchschnittlich maximal 3,55

Verdachtsdiagnosen je Primärversorger eingereicht.

Von den Zuweisern wurden durchschnittlich $4,21 \pm 6,67$ Verdachtsdiagnosen je Gebiet gemeldet. Die höchste Anzahl an Meldungen liegt bei 78. Zu begründen ist dies mit der Anzahl der stationären Eigeneinschlüsse und den beiden Rheumatologen, die in diesem Postleitzahlgebiet ansässig sind. Lässt man diesen Sonderfall unbeachtet, wurden maximal 38 Verdachtsdiagnosen aus einem Postleitzahlgebiet gemeldet. Anhand der Abbildung 11 lässt sich die Zielerreichung einer landesweiten und flächendeckenden Partizipation der Primärversorger an ADAPThera belegen. Lediglich die luxemburgisch-belgische Grenzregion verzeichnete keine Zuweisungen. Alle 1034 rheumatologisch vergebenen Termine konnten dargestellt werden.

Ein weiterer Beleg für die Zielerreichung von ADAPThera ist, dass lediglich aus drei Postleitzahlgebieten 25 oder mehr Patienten mit dem Verdacht auf eine RA dem Netzwerk zugewiesen wurden, während aus 130 Gebieten eine (43,0%) und aus 79 Postleitzahlgebieten (26,2%) zwei oder drei Verdachtsdiagnosen gemeldet wurden. Die Hälfte der in der Studie eingeschlossenen Patienten stammt aus einem Wohnort mit weniger als 5000 Einwohnern. Impliziert man zusätzlich noch Kleinstädte mit maximal 20 000 Einwohnern, kommen 68% der Patienten, deren Daten vorliegen, aus ländlichen Strukturen (siehe Tabelle 14).

Die Partizipation der internistisch-rheumatologischen Schwerpunktpraxen zeigt große Unterschiede in der Anzahl der gesehenen Patienten auf. Lediglich neun der zwölf teilnehmenden Einrichtungen nahmen aktiv teil und hielten in einigen Fällen sogar Termine für mögliche Erkrankte bereit. Die drei anderen Schwerpunktpraxen übernahmen nur per direkter Anfrage mögliche Verdachtsabklärungen.

Eine Besonderheit stellen hier die beiden klinischen Ambulanzen in Mainz und Bad Kreuznach dar, wobei Bad Kreuznach mit dem angebundenen Koordinationszentrum die höchste Anzahl an abzuklärenden Verdachtsdiagnosen aufweist.

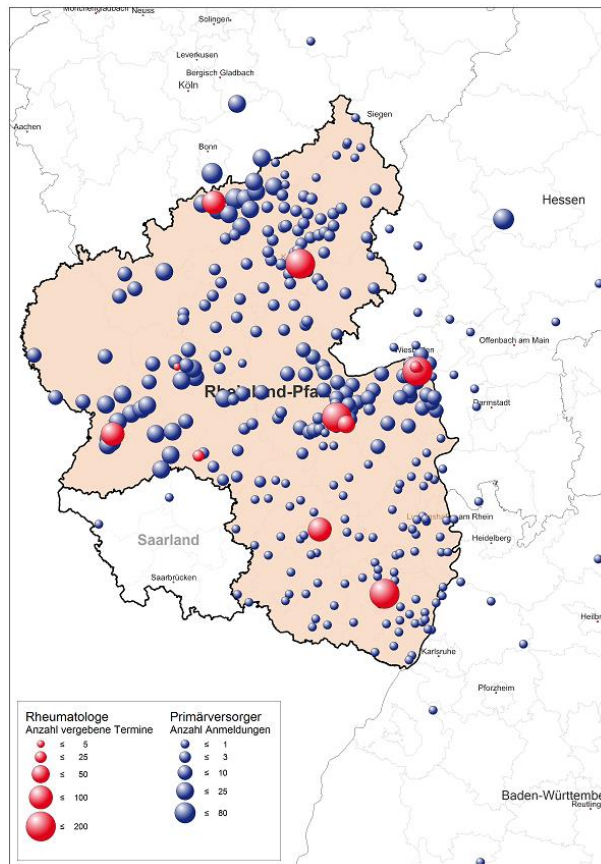


Abbildung 11: Geografische Verortung und Anzahl der Zuweisungen durch den Primärversorger und der wahrgenommenen rheumatologischen Patiententermine in ADAPThera

Betrachtet man die Zuweisungswege auf Basis der Postleitzahlen ist, wie in Abbildung 12 dargestellt, grundsätzlich eine geografische Nähe der zuweisenden Primärversorger zu den Rheumatologen erkennbar. Die Distanz vom zuweisenden Primärversorger bis zum Rheumatologen (auf Basis der eingeschlossenen Patienten) betrug im Mittel fast 43 km und im Median bei 35 km, wobei die kürzeste Distanz mit 0 km und die weiteste Distanz mit 154 km angegeben ist (Tabelle 14). Differenziert man anhand des Medians zwischen Patienten, die eine kurze und eine weitere Entfernung zum Rheumatologentermin zurücklegen mussten, zeigte sich, dass weder die Wartezeit auf den Termin (Md 9,00/11,00, MWU: $z = -0,003$, $p = 0,998$) noch die Beschwerdedauer (Md 0,25/0,33, MWU: $z = -1,416$, $p = 0,157$) signifikant unterschiedlich waren.

Überdies gab es keine Gruppenunterschiede auf Basis der rheumatologischen Distanz beim Funktionsstatus anhand des FFbH (Md 77,00/72,00, MWU: $z = -1,586$, $p = 0,113$) respektive HAQ (Md 0,88/1,00, MWU: $z = -0,774$, $p = 0,439$) oder der Krankheitsaktivität anhand des DAS28 BSG (MW $4,45 \pm 1,47/4,26 \pm 1,35$, $t(141) = -0,780$, $p = 0,437$), des DAS28 CRP (MW $3,51 \pm 1,24/3,38 \pm 1,20$, $t(138) = -0,637$, $p = 0,525$) oder des SDAI (Md 9,40/8,70, MWU: $z = -0,041$, $p = 0,967$).

Dies lässt darauf schließen, dass das Ziel, den Patienten unter der Prämisse der zeitnahen Abklärung möglichst wohnortnah in die rheumatologische Betreuung einzubinden, um die Option auf eine dauerhafte Betreuung zu ermöglichen, erfüllt wurde.

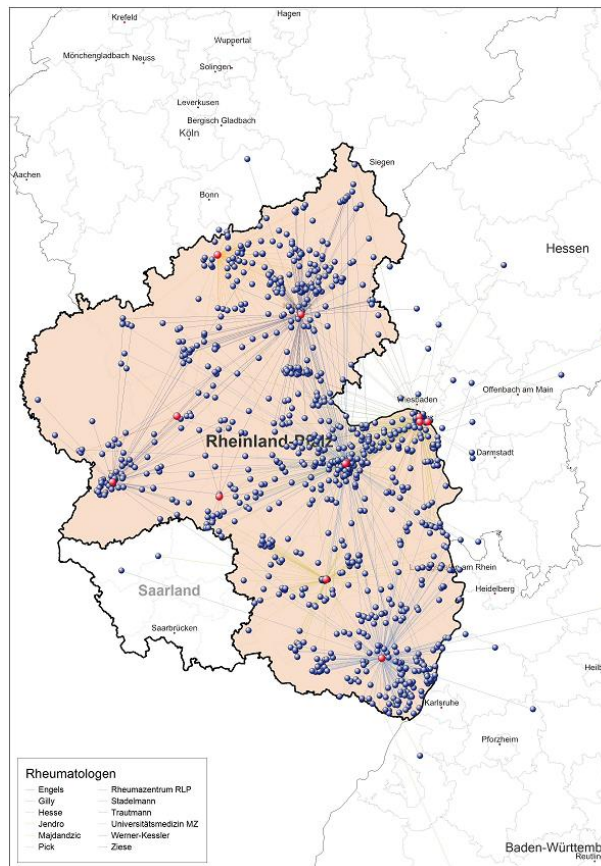


Abbildung 12: Zuweisungswege der Primärversorger zu den Rheumatologen in ADAPThera

Auf Basis der Visualisierung der Zuweisungswege (Abbildung 12) weisen lediglich das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach und die Universitätsmedizin Mainz einen deutlich größeren Einzugskreis über das gesamte Bundesland hinweg auf, welcher in Abbildung 13 nochmals gesondert dargestellt ist.

Insgesamt konnten 1004 rheumatologische Abklärungen nachverfolgt werden, wovon ein Drittel der Patienten 33,2% (N = 333) in den Ambulanzen der Universitätsmedizin Mainz (N = 155, 15,4%) und der Ambulanz des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz (N = 178, 17,8%) erfasst wurden. Die restlichen zwei Drittel (N = 671, 66,8%) wurden bei niedergelassenen Rheumatologen abgeklärt und dokumentiert.

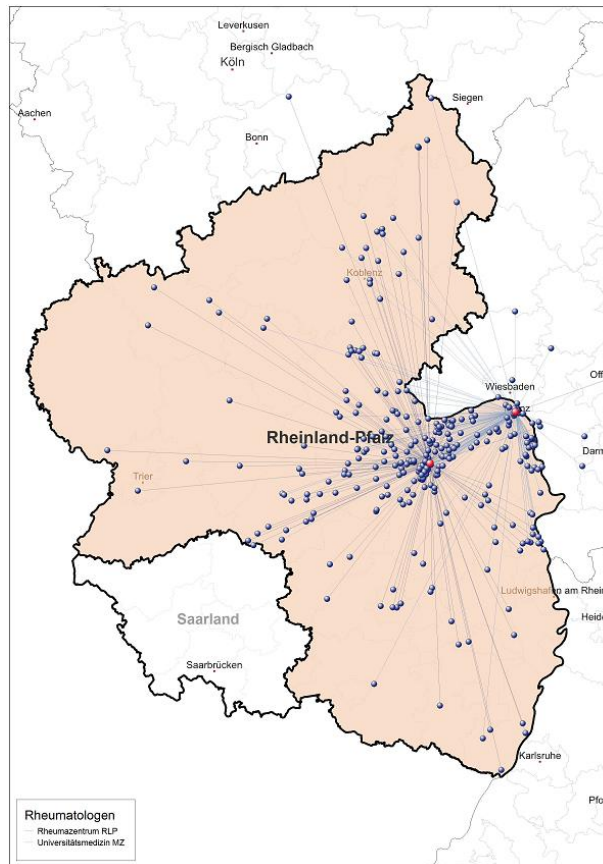


Abbildung 13: Zuweisungswege der Primärversorger zum Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und zur Universitätsmedizin Mainz in ADAPThERA

5.1.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer

Bei Beschau der Wartezeiten der Patienten, die zum Rheumatologen überwiesen wurden, ist der Zeitraum von der Anmeldung bis zum Abklärungstermin ausgewiesen und zusätzlich die Zeit vom Faxeingang bis zum Abklärungstermin mit einhergehender Diagnose dargestellt.

Über alle Patienten hinweg, die eine rheumatologische Abklärung erhielten, betrug die Wartezeit median 20 Tage. Das erste Quartil lag bei 12 Tagen, während das dritte Quartil 31 Tage verzeichnete. Durchschnittlich warteten die Patienten $23,89 \pm 18,18$ Tage auf einen Termin. Eine Rückmeldung lag nur von 687 Personen vor (290, 372).

Fokussiert man sich auf die in die Studie eingeschlossenen positiv diagnostizierten Patienten, beträgt die Zeit im Median 10 Tage bei einer IQR von 0 (1. Quartil) bis 28 (3. Quartil). Im Mittel betrug die Wartezeit $17,91 \pm 22,50$ Tage. Lediglich von 111 Patienten konnte die Wartezeit nachvollzogen werden. Die kürzeste Wartezeit von null Tagen begründet sich in den vollzogenen rheumatologischen Eigeneinschlüssen und retrospektiven Meldungen. Die maximale Wartezeit vom Faxeingang zum verdachtsdiagnostischen abklärenden Termin betrug aufgrund von Terminabsagen oder Nichterreichbarkeit 110 Tage (siehe Tabelle 14) Männliche Studienteilnehmer warteten im Median 14 Tage auf den Rheumatologetermin, während weibliche Teilnehmer im Median 9 Tage warteten. Dieser Unterschied zeigte jedoch

keine statistische Signifikanz (MWU: $z = -0,113$, $p = 0,910$). Ferner zeigten sich anhand des MWU-Tests weder beim Alter (Md 54,00/58,00, $z = -1,717$, $p = 0,086$) noch bei der Entfernung zum Rheumatologen (Md 26,00/30,00, $z = -0,739$, $p = 0,460$) und auch nicht beim Funktionsstatus anhand des FFbH (Md 78,00/78,00, $z = -0,299$, $p = 0,765$) und des HAQ (Md 0,88/0,82, $z = -0,712$, $p = 0,765$) signifikante Gruppenunterschiede, inwieweit die Patienten weniger oder mehr als 10 Tage im Median auf ihren Termin warten mussten.

Bei Betrachtung der Krankheitsaktivität scheint die Wartezeit von der Anmeldung bis zum Rheumatologetermin in Abhängigkeit des zu erfassenden Parameters eine Rolle zu spielen. Der DAS28 BSG (MW $4,59 \pm 1,40/4,05 \pm 1,19$, $t(103) = -2,146$, $p < 0,05$) wies bei Personen, die kürzer als 10 Tage auf den Termin beim Rheumatologen warteten, höhere Aktivitätswerte auf. Hingegen zeigten der DAS28 CRP (MW $3,70 \pm 1,28/3,48 \pm 1,02$, $t(105) = -0,976$, $p = 0,331$) und der SDAI (Md 10,50/13,45, MWU: $z = -1,445$, $p = 0,148$) keine Signifikanz bei der Wartezeit.

Die Verwerfung der Verdachtsdiagnose wurde spätestens 72 Stunden nach Faxeingang dem zuweisenden Primärversorger rückgemeldet. Wie in Abbildung 9 ersichtlich, wurden 50% der Patienten vom Rheumatologen selbst oder stationär eingeschlossen. Da die Zeit vom Faxeingang bis zur Diagnose bei der Hälfte der Patienten null Tage beträgt, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet.

Zusätzlich wurde die Wartezeit aller nachvollziehbaren und dokumentierten 687 Meldungen nach Jahren differenziert. Von 2012 bis 2016 ist ein signifikanter zunehmender Unterschied der Wartezeiten zu verzeichnen ($p < 0,01$). Aufgrund der deutlich geringeren Anmeldungen im Jahr 2016, sind die resultierenden 22 Tage im Median und knapp 24 Tage im Mittel kritisch zu betrachten. Während im Jahr 2012 die mediane bzw. mittlere Wartezeit bei 17 Tagen und fast 20 Tagen lag, stieg sie um ungefähr eine Woche auf 25 Tage respektive knapp 30 Tage im Jahr 2015 an (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Wartezeiten vom Faxeingang bis zur rheumatologischen Abklärung in ADAPThera in Wochen

Jahr	Anzahl	Median	Mittelwert und Standardabweichung	Kruskall-Wallis-Test
2012	216	17	$19,65 \pm 13,29$	Chi-Quadrat (4) = 20,923 Asymp. Sig.: $p < 0,01^*$
2013	145	19	$25,77 \pm 13,34$	
2014	159	20	$23,01 \pm 16,63$	
2015	135	25	$29,70 \pm 22,14$	
2016	32	22	$23,81 \pm 13,00$	

* signifikant bei $p < 0,05$

Die durchschnittliche Beschwerdedauer bis zum Rheumatologentermin lag bei unter einem halben Jahr. Die mediane Beschwerdedauer lag bei 0,25 Jahren bzw. drei Monaten, die IQR bei 0,16 bis 6 Jahren. Die Beschwerdedauer bis zur Diagnose zeigte keine geschlechterspezifischen Unterschiede (Md 0,25/0,25, MWU: $z = -1,100$, $p = 0,271$).

Bei weiterer Differenzierung ist bei 95,7% (N = 223) der zur Verfügung stehenden Patientendaten aufgrund der Beschwerdedauer von einer frühen RA zu sprechen.

Betrachtet man die Patientengruppe, die innerhalb eines Jahres nach Beschwerdebeginn eine Diagnose erhielt, und diejenige, die länger als ein Jahr bis zur Diagnose rheumatische Beschwerden hatte, wies lediglich die Wartezeit auf den Termin, die in der Beschwerdedauer berücksichtigt wurde (Md 10,50/55,00, MWU: $z = -2,102$, $p < 0,05$) einen signifikanten Gruppenunterschied auf.

Weder das Alter (Md 56,00/61,00, MWU: $z = -1,571$, $p = 0,116$) noch die Entfernung zum Rheumatologen (Md 25,00/32,50, MWU: $z = -0,097$, $p = 0,923$), zudem der FFbH (Md 75,00/76,50, MWU: $z = -0,191$, $p = 0,849$) und HAQ (Md 1,00/0,88, MWU: $z = -0,080$, $p = 0,936$) ließen auf einen Unterschied bei der Wartezeit mit einem Cut-off von einem Jahr schließen. Zusätzlich konnten anhand der Beschwerdedauer bei der Krankheitsaktivität mittels DAS28 BSG (MW $4,36 \pm 1,32/4,36 \pm 0,90$, $t(218) = -0,006$, $p = 0,996$), DAS28 CRP (MW $3,61 \pm 1,17/3,51 \pm 0,85$, $t(222) = -0,252$, $p = 0,801$) und SDAI (Md 7,70/11,00, MWU: $z = -0,391$, $p = 0,696$) keine Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Die von der EULAR anvisierte maximale Beschwerdedauer von drei Monaten seit Beschwerdebeginn bis zur Diagnose bzw. Therapiebeginn wurde von 51,9% der Patienten (N = 121) eingehalten, um ein bestmögliches Therapieoutcome zu ermöglichen. Patienten, die innerhalb dieser zwölf Wochen eine RA-Diagnose erhielten, zeigten keinen Altersunterschied zueinander (Md 60,00/55,00, MWU: $z = -1,743$, $p = 0,081$) auf. Im Abgleich mit der vorherigen Analyse mit einem Cut-off-Wert von einem Jahr wiesen die in der Beschwerdedauer implizierte Wartezeit bis zum Diagnosetermin (Md 10,00/12,00, MWU: $z = -0,729$, $p = 0,466$) und die Entfernung zum Rheumatologen (Md 20,00/30,00, MWU: $z = -1,007$, $p = 0,314$) keine signifikanten Gruppenunterschiede bei einem Cut-off von drei Monaten aus. Ebenso ließen sich keine Unterschiede bei der Beschwerdedauer von weniger bzw. mehr als zwölf Wochen beim FFbH (Md 75,00/78,00, MWU: $z = -0,569$, $p = 0,569$) und HAQ (Md 1,00/1,00, MWU: $z = -0,009$, $p = 0,993$), bei der Krankheitsaktivität/Remission anhand des DAS28 BSG (MW $4,35 \pm 1,29/4,36 \pm 1,33$, $t(218) = -0,058$, $p = 0,954$), des DAS28 CRP (MW $3,59 \pm 1,10/3,61 \pm 1,21$, $t(222) = 0,274$, $p = 0,870$) und des SDAI (Md 7,95/7,30, MWU: $z = -0,773$, $p = 0,463$) detektieren.

Ebenso wie beim optimalen Therapiefenster von maximal zwölf Wochen Beschwerdedauer wies auch der maximale Zeitraum von sechs Wochen von Symptombeginn bis zum Rheumatologentermin des MWU- bzw. t-Tests keinerlei signifikante Gruppenunterschiede auf,

obgleich rheumatische Symptome kürzer oder länger als sechs Wochen auftraten (Alter: Md 58,00/56,50, $z = -0,648$, $p = 0,517$, Wartezeit: Md 7,50/12,00, $z = -1,373$, $p = 0,170$, Entfernung zum Rheumatologen: Md 20,00/35,00, $z = -1,033$, $p = 0,302$, FFbH: Md 72,00/78,00, $z = -0,932$, $p = 0,351$, HAQ: Md 1,25/0,88, $z = -0,750$, $p = 0,453$, DAS28 BSG: MW $4,07 \pm 1,39/4,44 \pm 1,27$, $t(218) = 1,757$, $p = 0,08$, DAS28 CRP: MW $3,40 \pm 1,21/3,66 \pm 1,13$, $t(222) = 1,391$, $p = 0,166$, SDAI: Md 8,60/7,50, $z = -0,735$, $p = 0,462$). Bei der Diagnose gaben 53 Patienten (22,7%) eine Beschwerdedauer von unter sechs Wochen an.

5.1.6 Einjahres-Follow-up der studienrelevanten Parameter

Der Schwerpunkt der Auswertung liegt wie bei Rheuma-VOR auf dem Erkrankungs- und Gesundheitsverlauf innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose. Neben den bereits im vorherigen Abschnitt dargestellten soziodemografischen und personenbezogenen Parametern wird in diesem Kapitel der Einjahresverlauf der Krankheitsaktivität bzw. die Remission dargestellt. Zusätzlich werden die psychischen und physischen Gesundheitsparameter zum Wohlbefinden, der psychischen Erschöpfung, der depressiven Symptomatik und zum Funktionsstatus abgebildet und um die adjuvanten Therapieansätze inklusive des Rehabilitationsstatus ergänzt. Eine vollständige Darstellung der Verlaufsdaten ermöglicht Tabelle 16. Innerhalb der Tabelle wird zunächst ein Überblick über alle 317 Patienten bei Visite 1 gegeben, bevor die Daten der 169 Patienten bei Visite 1 und Visite 2 dargestellt werden.

Tabelle 16: Darstellung der studienrelevanten krankheitsaktivitätsspezifischen psychischen und physischen Parameter im Einjahres-Follow-up in ADAPThERA

	ADAPThERA Visite 1 (gesamt)	ADAPThERA Visite 1 (mit Visite 2)	ADAPThERA Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
Gesamt	317	169	169			
DAS28 BSG MW (SD, Min, Max, N fehlend)	4,36 (1,36, 0,57, 8,83, 32)	4,35 (1,34, 0,57, 7,31, 11)	2,56 (1,19, 0, 5,86, 28)	-1,775	-2,020, -1,530	< 0,01*
DAS28 BSG < 2,6 (%, N fehlend)	28 (9,8%, 32)	14 (8,9%, 11)	82 (58,2%, 28)			
DAS28 CRP MW (SD, Min, Max, N fehlend)	3,59 (1,19, 0,99, 6,98, 28)	3,54 (1,19, 0,99, 6,30, 13)	1,91 (0,92, 0,99, 4,96, 27)	-1,605	-1,821, -1,389	< 0,01*
DAS28 CRP < 2,3 (%, N fehlend)	41 (14,2%, 28)	22 (14,1%, 13)	104 (73,2%, 27)			
SDAI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	21,84 (14,07, 0,10, 87,00, 34)	20,64 (12,67, 0,10, 77,70, 16)	6,87 (7,47, 0,08, 42,08, 30)	-13,536	-15,703, -11,370	< 0,01*
SDAI < 3,3 (%, N fehlend)	9 (3,2%, 34)	7 (4,6%, 16)	56 (40,3%, 30)			
FFbH MW (SD, Min, Max, N fehlend)	73,10 (19,70, 11, 100, 31)	75,25 (19,84, 11, 100, 8)	82,29 (21,02, 0, 100, 12)	7,697	4,801, 10,592	< 0,01*
FFbH ≤ 67% (%, N fehlend)	97 (33,9%, 31)	48 (29,8%, 8)	33 (21,0%, 12)			

	ADAPThERA Visite 1 (gesamt)	ADAPThERA Visite 1 (mit Visite 2)	ADAPThERA Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
HAQ MW (SD, Min, Max, N fehlend)	1,01 (0,68, 0, 3, 74)	0,91 (0,63, 0, 2,88, 31)	0,69 (0,64, 0, 3, 61)	-0,287	-0,403, -0,170	< 0,01*
EQ-5D-3L MW (SD, Min, Max, N fehlend)	0,71 (0,26, 0,09, 1, 62)	0,72 (0,27, 0,09, 1, 24)	0,82 (0,22, 0,09, 1, 18)	0,108	0,062, 0,155	< 0,01*
WHO-5 MW (SD, Min, Max, N fehlend)	48,94 (26,25, 0, 100, 54)	48,58 (26,17, 0, 100, 16)	61,52 (24,80, 0, 100, 11)	12,806	8,793, 16,819	< 0,01*
PHQ-9 MW (SD, Min, Max, N fehlend)	5,72 (5,50, 0, 26, 176)	4,86 (4,87, 0, 22, 98)	4,84 (3,70, 0, 13, 119)	-0,299	-1,781, 1,184	0,69
FACIT Fatigue MW (SD, Min, Max, N fehlend)	34,83 (9,86, 0,70, 52, 79)	35,97 (9,64, 2, 52, 19)	38,60 (9,17, 1, 52, 23)	2,574	1,098, 4,049	< 0,01*
RAID MW (SD, Min, Max, N fehlend)	3,86 (2,56, 0, 9,19, 178)	3,55 (2,18, 0, 8,60, 69)	3,92 (2,37, 0, 10, 87)	0,426	-0,287, 1,139	0,24
Anzahl Komorbiditäten MW (SD, Min, Max, N fehlend)	2,55 (3,27, 0, 19, 0)	2,79 (3,27, 0, 19, 0)	2,94 (3,69, 0, 25, 0)	0,63	-0,530, 0,222	0,42

	ADAPThERA Visite 1 (gesamt)	ADAPThERA Visite 1 (mit Visite 2)	ADAPThERA Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
Sport (%)						
> 4h pro Woche	27 (13,8%)	19 (16,2%)	14 (12,4%)			
2-4h pro Woche	36 (18,5%)	22 (18,8%)	18 (15,9%)			
1-2h pro Woche	42 (21,5%)	27 (23,1%)	30 (26,6%)	-0,067	-0,391, 0,256	0,68
< 1h pro Woche	30 (15,4%)	19 (16,2%)	25 (22,1%)			
keinen	60 (30,8%)	30 (25,6%)	26 (23,0%)			
N fehlend	122	52	56			
Reha Anzahl wahrgenommen (%, N fehlend)	16 (11,8%, 182)	8 (11,1%, 97)	25 (25,0%, 69)			
Ergotherapie (%, N fehlend)	38 (29,0%, 186)	13 (19,4%, 102)	1 (2,9%, 135)			
Krankengymnastik (%, N fehlend)	57 (43,9%, 187)	22 (32,8%, 102)	9 (26,5%, 135)			
Funktionstraining (%, N fehlend)	0 (0,0%, 192)	0 (0,0%, 104)	0 (0,0%, 136)			
Patientenschulung (%, N fehlend)	34 (26,6%, 189)	12 (17,9%, 102)	0 (0,0%, 136)			

* signifikant bei $p < 0,05$

Krankheitsaktivität und Remission

Für die Betrachtung der Krankheitsaktivität wurden beide Versionen des DAS28 und für die Remission der SDAI genutzt. Bei Berücksichtigung des DAS28 BSG lagen 285 der 317 möglichen Rückmeldungen vor. Die Krankheitsaktivität lag durchschnittlich bei $4,36 \pm 1,36$. Dies entspricht einer mittleren Krankheitsaktivität. Bereits bei der Diagnose wiesen 28 Patienten (9,8%) eine Krankheitsaktivität unter dem remissionspezifischen Grenzwert von 2,6 aus. Bei Studieneinschluss zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede beim DAS28 BSG zwischen Frauen und Männern (MW $4,40 \pm 1,36/4,25 \pm 1,35$, $t(283) = 0,880$, $p = 0,380$). Betrachtet man die 169 Patienten, bei denen eine Verlaufsdarstellung möglich war, zeigte sich bei Visite 1 ein durchschnittlicher DAS28 BSG von $4,35 \pm 1,34$, während dieser bei Visite 2 im Mittel $2,56 \pm 1,19$ betrug und somit eine Remission darstellt. Der p-Wert lag hierzu bei $p < 0,01$. Er ist somit statistisch signifikant. Insgesamt lagen 82 Patienten (58,2%) bereits nach einem Jahr unter diesem Referenzwert.

Ähnlich verhält es sich beim DAS28 CRP, wobei die Krankheitsaktivität lediglich als niedrig bezeichnet werden kann, da der Mittelwert des DAS28 CRP $3,59 \pm 1,19$ beträgt. Bereits 41 Patienten (14,2%) wiesen eine Krankheitsaktivität und Remissionsgrenze von 2,3 auf. Simultan zum DAS28 BSG zeigte auch der DAS28 CRP bei Studieneinschluss keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern auf (MW $3,60 \pm 1,20/3,56 \pm 1,16$, $t(287) = 0,278$, $p = 0,781$). Ebenso sank der Mittelwert bereits nach einem Jahr von $3,54 \pm 1,19$ auf $1,91 \pm 0,92$ ($p < 0,01$), wobei 104 Patienten (73,2%) keine Krankheitsaktivität gemäß dem DAS28 CRP auswiesen.

Der SDAI als konservatives Messinstrument der Remission der RA zeigte eine mittlere Krankheitsaktivität von $21,84 \pm 14,07$. Frauen und Männer unterschieden sich bei der Diagnose anhand des SDAI nicht signifikant voneinander (Md $9,30/8,80$, MWU: $z = -0,970$, $p = 0,332$). Im Jahresverlauf ist von einer signifikanten Reduktion ($p < 0,01$) auszugehen. Lediglich neun Personen (3,2%) wiesen gemäß der Kriterien (Score $< 3,3$) bereits bei der Diagnose eine Remission aus. Nach einem Jahr sank bei den Patienten mit zwei Visiten der durchschnittliche Score von $20,64 \pm 12,67$ auf eine nur noch niedrige Krankheitsaktivität von $6,87 \pm 7,47$ ($p < 0,01$). Insgesamt erfüllten 56 Patienten (40,3%) die Remissionskriterien.

Funktionsstatus

Fokussiert man sich auf den Funktionsstatus anhand des Funktionsfragebogens Hannover und des Health Assessment Questionnaires lässt sich bei beiden Scores eine signifikant positive Entwicklung ($p < 0,01$) innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose festhalten.

Bei der Diagnose beschrieben die Patienten anhand des FFbH durchschnittlich eine mäßige Funktionskapazität mit einem Wert bzw. einer Prozentzahl von $73,10 \pm 19,70$ und somit als verhältnismäßig gering beeinträchtigt. Bei Visite 1 wiesen 97 Patienten (33,9%) eine

Funktionskapazität von höchstens 67 Scorepunkten auf. Betrachtet man die Patienten mit einem Jahreslängsschnitt, waren bei der ersten Visite 48 Personen (29,8%) auf Basis des FFbH-Scores $\leq 67\%$ auf Unterstützung angewiesen. Dieser Anteil sank innerhalb eines Jahres auf 33 Patienten (21,0%). Die mittlere Funktionsfähigkeit lag bei den 161 berücksichtigten Patienten mit $75,25 \pm 19,84$ exakt zwischen einer mäßigen und mittleren Funktionsfähigkeit bei Visite 1. Bei Visite 2 konnte eine Normalisierung der Funktionskapazität verzeichnet werden: $82,29 \pm 21,02$ ($p < 0,01$).

Bei allen Patienten der Visite 1 betrug der Mittelwert des HAQ $1,01 \pm 0,68$. Der Ausgangswert der Patienten, die einen Längsschnitt aufwiesen, lag bei $0,91 \pm 0,63$ und nahm im Mittel um $0,22$ Scorepunkte auf $0,69 \pm 0,64$ ab ($p < 0,01$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Wohlbefinden, depressive Symptomatik und psychische Erschöpfung

Der Schwerpunkt innerhalb der Fragen zur Lebensqualität und zum Wohlbefinden liegt auf der psychischen Gesundheit. Hierbei wird der Fokus auf das Wohlbefinden, die depressive Symptomatik und die chronisch psychische Erschöpfung mithilfe von vier Scores gerichtet.

Der EQ-5D-3L ermöglicht die umfassendste Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestehend aus Mobilität, Fähigkeit der Selbstversorgung, Ausübung allgemeiner Tätigkeiten, Vorhandensein von Schmerzen und körperlichen Beschwerden sowie Angst und Niedergeschlagenheit.

Bei Einschluss lag dieser bei allen 255 vorhandenen Rückmeldungen bei einem durchschnittlichen Lebensqualitätsscore von $0,71 \pm 0,26$. Bei den Patienten mit einem einjährigen Verlauf lag der Ausgangswert bei der Diagnosestellung bei $0,72 \pm 0,27$. Er verbesserte sich signifikant auf durchschnittlich $0,82 \pm 0,22$ ($p < 0,01$). Ähnlich verhält es sich mit dem World Health Organisation Index, bestehend aus fünf Fragen zur Erfassung des Wohlbefindens. Von den 317 möglichen lagen 263 WHO-5 Rückmeldungen mit einem Mittelwert von $48,94 \pm 26,25$ minimal unter dem DSM-IV Cut-off von 50 Scorepunkten. Im Einjahresverlauf stieg das subjektive Wohlbefinden der Patienten mit einem screeningdiagnostisch auffälligen Depressionsscore von durchschnittlich $48,58 \pm 26,17$ auf einen unauffälligen Wohlbefindensindex von durchschnittlich $61,52 \pm 24,80$ ($p < 0,01$). Eine klinisch nicht relevante Entwicklung der depressiven Symptomatik zeigt sich beim PHQ-9. Im Jahreslängsschnitt war eine Abnahme des Mittelwerts von $4,86 \pm 4,87$ bei Visite 1 auf $4,84 \pm 3,70$ ($p = 0,69$) zu verzeichnen. Bei diesem Score war die Anzahl der Rückmeldungen am geringsten. Lediglich 141 Scoredaten lagen bei Visite 1 innerhalb der Gesamtkohorte vor. Diese zeigten eine durchschnittliche milde depressive Symptomatik von $5,72 \pm 5,50$.

Der FACIT-Fatigue lag mit einem mittleren Score von $34,83 \pm 9,86$ bei Einschluss aller Patienten bei Visite 1 bereits unter den deutschen Vergleichsdaten von Montan et al. mit einem

Mittelwert von $43,5 \pm 8,3$ (360). Ebenso zeigt sich diese Tendenz, wenn man 150 bzw. 146 Patienten berücksichtigt, von denen eine 1. und eine 2. Visite vorliegen. Obwohl die Fatigue innerhalb des ersten Jahres signifikant abzunehmen scheint ($p < 0,01$), lag sie zu beiden Zeitpunkten bei einem durchschnittlichen Score von $35,97 \pm 9,64$ bzw. $38,60 \pm 9,17$ und somit ebenfalls unter den deutschen und amerikanischen Vergleichswerten (360, 363, 364). Bezogen auf die von Pilgaard et al. publizierten Referenzwerte ist die Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und auch nach einem Jahr als gering einzuschätzen, wobei sie sich bei der Follow-up-Visite nahe dem Trennwert von 39 Scorepunkten zur klinischen Relevanz befindet (365).

Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)

Der multidimensionale RAID-Score berücksichtigt die mit einer RA-Erkrankung einhergehenden Begleitscheinungen wie Schmerz, Funktionsfähigkeit, Fatigue, körperliches und emotionales Wohlbefinden, Schlafqualität und Bewältigungsfähigkeit. Er erfasst auch die nachfolgend erhobenen psychischen und physischen Parameter. Bei Einschluss zeigten die Patienten eine mittlere Krankheitsaktivität ($3,86 \pm 2,56$).

Der RAID beschreibt als einziger Score eine schlechtere Entwicklung und somit eine größere Alltagsbeeinträchtigung. Dieser Score stieg, wenn auch nur leicht, von einem durchschnittlichen Wert von $3,55 \pm 2,18$ auf $3,92 \pm 2,37$ ($p = 0,24$). Anzumerken ist, dass bei beiden Visiten jeweils weniger als die Hälfte der Patienten einen vollständigen RAID aufwiesen und somit berücksichtigt werden konnten.

Komorbiditäten

In Tabelle 14 wurde bereits die Anzahl der Komorbiditäten beschrieben. Bei Einschluss lagen die Rückmeldungen von allen 317 Patienten vor. Im Mittel hatte jeder Patient bei der Diagnose zwischen zwei und drei zusätzliche Erkrankungen ($2,55 \pm 3,27$). Ebenso lagen für den Einjahresverlauf von allen 169 Patienten Rückmeldungen zu Komorbiditäten vor. Im Durchschnitt litt jeder Patient unter $2,79 \pm 3,27$ zusätzlichen Erkrankungen. Die Anzahl steigerte sich auf nahezu drei Erkrankungen ($2,94 \pm 3,69$) innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose, jedoch ist diese Veränderung statistisch nicht signifikant ($p = 0,42$).

Sportliche Aktivität und adjuvante Therapien

Angaben zur sportlichen Aktivität lagen bei 195 der 317 Patienten vor. 27 Patienten gaben bei der Diagnose an, mehr als 4 Stunden Sport je Woche zu betreiben, während 36 Patienten zwischen 2 und 4 Stunden sportlich aktiv waren. Weitere 42 Patienten betätigten sich 1 bis 2 Stunden pro Woche. Zusammengefasst erreichten 105 Patienten in etwa die von der WHO als Mindestaktivität ausgegebenen 75 Minuten intensive Aktivität je Woche.

Immerhin noch 30 Patienten waren zwischen 0 und 60 Minuten aktiv. Zudem gaben 60 weitere Patienten an, keinen Sport zu betreiben. Im Längsschnitt lagen von 169 möglichen Rückmeldungen bei der ersten Visite 117 und bei der zweiten 113 Angaben zur sportlichen Aktivität vor. Diese änderte sich innerhalb des Jahres nicht signifikant ($p = 0,68$). Während sich die Anzahl der Patienten mit größeren sportlichen Umfängen von mehr als 4 oder 2 bis 4 Stunden von 19 auf 14 Personen respektive 22 auf 18 Personen reduzierte, blieb die Anzahl der Patienten, die grundsätzlich eine sportliche Aktivität angaben, mit 87 gleich. Dementsprechend verzeichnete die Gruppe der Patienten mit einem Sportpensum von 1 bis 2 Stunden je Woche eine Steigerung von 27 auf 30 und von 19 auf 25 Patienten, die weniger als 60 Minuten sportlich aktiv waren.

Forciert man die Anzahl der bereits durchgeführten stationären rehabilitativen Maßnahmen, ergibt sich ein Anstieg innerhalb der Verlaufskohorte von 8 auf 25 Aufenthalte. Dies entspricht 25% der gegebenen Rückmeldungen. Bei der Diagnose wiesen nur 16 Patienten (11,8%) einen Rehabilitationsaufenthalt nach. Ein kontroverses Bild zeigt sich bei genauer Betrachtung der Ergotherapie und Krankengymnastik sowie des Funktionstrainings und der Patientenschulung. Vorab ist zu berücksichtigen, dass die Dokumentation lediglich ungefähr 120 Angaben bei der ersten Visite über das gesamte Kollektiv hinweg und ungefähr 60 Angaben bei der ersten Visite im Längsschnitt und ca. 35 Angaben bei der zweiten Visite erfasste. Bei der Ergotherapie gaben bei der ersten Visite 38 Patienten (29,0%) an, eine Therapie erhalten zu haben. Von Visite 1 zu Visite 2 zeigte sich ein starker Rückgang von 13 (19,4%) auf einen Patienten (2,9%). Geringer fällt der Rückgang bei der Krankengymnastik aus. Insgesamt gaben bei der Diagnose 57 Patienten (43,9%) an, Krankengymnastik erhalten zu haben. Im Längsschnitt nahmen bis zur Visite 1 immerhin 22 Patienten (32,8%) an dieser Therapieform teil, während bei Visite 2 noch 9 Personen (26,5%) angaben, eine krankengymnastische Anwendung erhalten zu haben. Keiner der Patienten mit Rückmeldung gab eine Teilnahme am Funktionstraining bei Visite 1 oder 2 an. Das Angebot der Patientenschulung wurde von 34 Patienten (26,6%) angenommen. Bei Visite 1 waren es im Einjahreslängsschnitt zwölf Rückmeldungen (17,9%), während bei Visite 2 keine Teilnahme erfolgte. Aufgrund der geringen Anzahl an Rückmeldungen wurde auf eine weiterführende Statistik verzichtet.

Vorweggenommen lässt sich auf Basis der vollständig neu aufgearbeiteten und ergänzten Datenbasis erfreulicherweise festhalten, dass die positive Entwicklung bei den erhobenen psychischen und physischen Parametern im Abgleich mit denen der beiden bereits zu ADAPThera erschienenen Publikationen bestätigt werden kann (290, 291).

5.1.7 Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, Beschwerdedauer und Entfernung zum Rheumatologen in ADAPThera

Neben der Darstellung der Stratifizierungsebenen und Zuweisungsstrukturen wird ein zusätzlicher Fokus auf die Entfernung zum Rheumatologen, Beschwerdedauer und Krankheitsaktivität gelegt, um mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Parametern zu detektieren. Hierzu werden der DAS28 BSG, DAS28 CRP und SDAI als Scores der Krankheitsaktivität berücksichtigt.

Der Korrelationskoeffizient ist bei den drei erhobenen Krankheitsaktivitätsscores zur Entfernung mit einem Punktwert von $r = -0,109$ (DAS28 BSG), $r = -0,103$ (DAS28 CRP) und $r = -0,074$ (SDAI) als sehr gering einzuschätzen. Die Beziehung zwischen Krankheitsaktivität und Entfernung ist negativ. Der Zusammenhang zwischen der Entfernung zum Rheumatologen und der Krankheitsaktivität anhand des DAS28 BSG ($p = 0,194$), DAS28 CRP ($p = 0,244$) und SDAI ($p = 0,388$) zeigt keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 17).

Ein simultanes Bild zeigt sich, wenn man die drei Parameter zur Erfassung der Krankheitsaktivität mit der Beschwerdedauer in Zusammenhang setzt. Der Korrelationskoeffizient ist positiv und liegt bei allen drei Scores nahe Null. Dies deutet auf keinen Zusammenhang zwischen Beschwerdedauer und Erkrankungsaktivität hin. Es konnte ebenfalls keine Signifikanz aufgezeigt werden (siehe Tabelle 17). Betrachtet man die Krankheitsaktivität und die Wartezeit von der Anmeldung per Fax bis zum Rheumatologentermin (Rh-Termin), zeigen alle drei Korrelationen einen negativen Koeffizienten. Als statistisch signifikant, obgleich nur mit einem ermittelten schwachen Korrelationskoeffizienten ($r = -0,224$) ist davon auszugehen, dass ein Zusammenhang zwischen einer längeren Wartezeit bis zum Rh-Termin und einem niedrigeren DAS28 BSG ($p = 0,022$) besteht. Für den DAS28 CRP ($p = 0,260$) und den SDAI ($p = 0,358$) konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Entfernung, Beschwerdedauer und Krankheitsaktivität in ADAPThERA

DAS28 BSG	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	143	-0,109	0,194
Beschwerdedauer	220	0,040	0,557
Wartezeit: Fax bis Rh-Termin	104	-0,224	0,022*

DAS28 CRP	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	140	-0,103	0,244
Beschwerdedauer	224	0,034	0,609
Wartezeit: Fax bis Rh-Termin	106	-0,110	0,260

SDAI	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	139	-0,074	0,388
Beschwerdedauer	218	0,031	0,650
Wartezeit: Fax bis Rh-Termin	102	-0,092	0,358

* signifikant bei $p < 0,05$

Bei zusätzlicher Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Beschwerdedauer und Entfernung zeigte sich eine geringe positive Korrelation von 0,130. Bei Berücksichtigung des p-Wertes von $r = 0,221$ ist dieser Zusammenhang jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 18).

Ein äquivalentes Bild zeichnet sich bei der Zusammenhangsprüfung der Wartezeit und der Entfernung zum Rheumatologen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,164$ und einem p-Wert von 0,231.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen der Entfernung und Beschwerdedauer in ADAPThERA

Beschwerdedauer	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	149	0,130	0,221

Wartezeit: Fax bis Rh-Termin	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	55	0,164	0,231

* signifikant bei $p < 0,05$

5.1.8 Exkurs: Krankheitsaktivität bzw. Remission über 5 Visiten in 4 Jahren

Der Einschluss von Patienten in die ADAPThera-Netzwerkstudie erfolgte in den Jahren 2012 bis Juni 2017. Aufgrund des Datenverlusts innerhalb des Studienkollektivs während der fünf Studienjahre und des Übergangs zu Rheuma-VOR wurde mit 37 Patienten, bei denen vier Studienjahre respektive fünf Visiten vorlagen, eine zusätzliche Analyse zur Krankheitsaktivität und zum Remissionsstatus anhand des DAS28 BSG, DAS28 CRP und SDAI durchgeführt. Die Kohorte der Subanalyse entstammt bei Visite 1 den 317 Patienten, deren Basischarakteristika in den Tabellen 14 und 19 dargestellt sind. Bei der Diagnose lag der DAS28 BSG bei 35 zur Verfügung stehenden Rückmeldungen bei durchschnittlich $4,20 \pm 1,20$ und somit etwas niedriger als in der Gesamtkohorte mit $4,36 \pm 1,36$. Die Krankheitsaktivität ist als mittel einzuschätzen. Bei drei Personen (8,57%) lag bei der Diagnose bereits eine Remission vor (siehe Tabelle 19).

Schon nach einem Jahr konnte eine der Remission entsprechende Krankheitsaktivität von $2,40 \pm 0,88$ konstatiert werden. Lediglich im Jahr vier lag der DAS28 BSG mit einem Mittelwert von $2,67 \pm 1,04$ über dem Referenzwert von $< 2,6$. Über die fünf Erhebungsjahre hinweg zeigten zwischen 60% und 77% der Patienten eine Krankheitsaktivität unter $< 2,6$ (siehe Abbildung 14 und Tabelle 19). Bei 27 Patienten lagen Angaben für alle fünf Visiten vor. Der Mauchly-Test auf Sphärizität im Zuge der ANOVA mit Messwiederholung zeigte keine Signifikanz (Mauchly-W(9) = 0,537, $p = 0,087$). Ferner kann angenommen werden, dass der zeitliche Verlauf über die vier Jahre hinweg signifikant mit der Krankheitsaktivität zusammenhängt ($F(4,16) = 25,472$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,864$). Betrachtet man die paarweisen Vergleiche in Verbindung mit der Post-hoc-Analyse ist ersichtlich, dass sich die Visite 1 jeweils signifikant ($p < 0,05$) von der Visite 2 (SMD: 1,810, KI 95%: 0,631; 2,988, $p = 0,010$), Visite 3 (SMD: 2,227, KI 95%: 0,587; 3,868, $p = 0,016$), Visite 4 (SMD: 1,731, KI 95%: 0,752; 2,709, $p = 0,006$) und der Visite 5 (SMD: 1,770, KI 95%: 0,464; 3,076, $p = 0,016$) unterscheidet. Zwischen den nachfolgenden Visiten ist kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Die Effektstärke f nach Cohen ist mit einem Wert von 2,52 als stark zu bewerten. Dementsprechend kann zusammenfassend von einer konstanten Remission gemäß DAS28 BSG ausgegangen werden. Der Unterschied im Verlauf der fünf Visiten ist signifikant ($p < 0,01$).

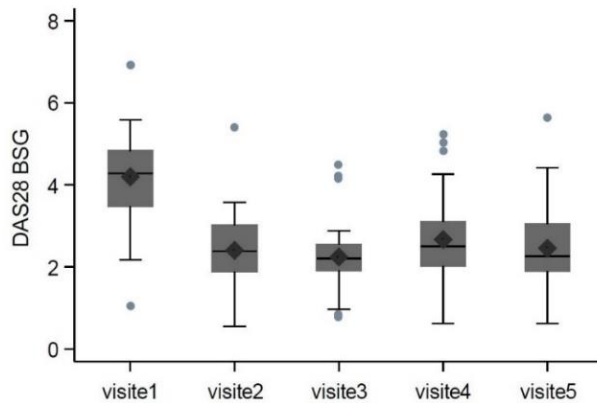


Abbildung 14: Vierjahresverlauf des DAS28 BSG

Betrachtet man den DAS28 CRP, zeigt sich ein ähnliches Bild, wobei in der Vierjahreskohorte der DAS28 CRP bereits zu Beginn eine niedrige Krankheitsaktivität von durchschnittlich $3,16 \pm 0,88$ aufweist, während eine mittlere Krankheitsaktivität von $3,59 \pm 1,19$ bei der gesamten ADAPTERA-Kohorte bei der Diagnose vorlag. Über die fünf Jahre hinweg etablierte sich durchschnittlich eine stabile Remission unter dem Cut-off-Referenzwert von 2,3 für den DAS28 CRP (siehe Abbildung 15 und Tabelle 19). Bei der Diagnose wurde bei fünf Patienten (16,13%) eine Remission konstatiert. In den Folgejahren lag die Remissionsquote konstant bei über 80%, wie in Tabelle 19 ersichtlich ist. Für die Varianzanalyse mit Messwiederholung lagen von 13 Patienten vollständige Angaben vor (Sphärizität angenommen: Mauchly-W(9) = 0,589, $p = 0,791$). Die Analyse zeigt, dass die Krankheitsaktivität signifikant mit der Visite zusammenhängt $F(4,12) = 29,952$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,909$). Die nach Bonferroni korrigierten paarweisen Vergleiche zeigen, dass sich die Krankheitsaktivität zum Diagnosezeitpunkt signifikant ($p < 0,05$) von der Visite 2 (SMD: 1,682, KI 95%: 0,244; 3,120, $p = 0,032$), der Visite 3 (SMD: 1,903, KI 95%: 0,160; 3,646, $p = 0,039$), der Visite 4 (SMD: 1,744, KI 95%: 0,487; 3,001, $p = 0,019$) und der Visite 5 (SMD: 1,833, KI 95%: 0,810; 2,857, $p = 0,009$) unterscheidet. Bei den Jahresvisiten 2, 3, 4 und 5 differiert der DAS28 CRP hingegen nicht signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen liegt bei 3,16 und entspricht einem starken Effekt.

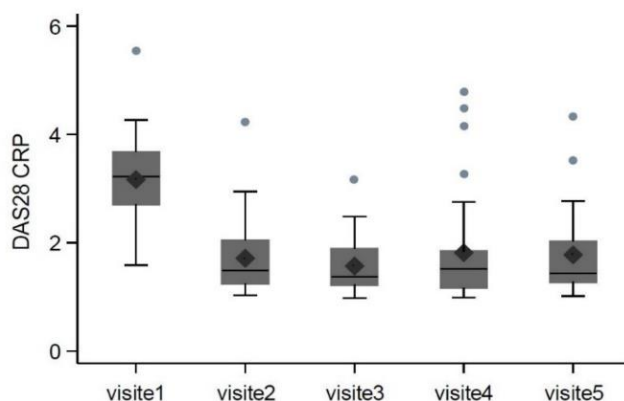


Abbildung 15: Vierjahresverlauf des DAS28 CRP

Bei Berücksichtigung des SDAI zeigt sich ein ähnliches Bild, obwohl die Remissionsquote über die fünf Visiten mit 35 bis 50% unter den Quoten der beiden DAS28 Varianten liegt. Im Gegensatz zur Gesamtkohorte wies kein Patient eine Remission gemäß dem SDAI auf. Dieser lag im Mittel bei $17,87 \pm 8,88$, was einer mittleren Krankheitsaktivität entspricht. Bei der Gesamtkohorte betrug dieser bei Einschluss im Durchschnitt $21,84 \pm 14,07$. Im Vierjahresverlauf etablierte sich eine niedrige Krankheitsaktivität im unteren Bereich, wie in Abbildung 16 und Tabelle 19 ersichtlich ist.

Für zwölf Patienten lagen vollständige Angaben für die Varianzanalyse mit Messwiederholung vor. Der Mauchly-Test auf Sphärizität zeigte keine Signifikanz, daher kann von einer Sphärizität ausgegangen werden (Mauchly-W(9) = 0,058, $p = 0,171$). Die Krankheitsaktivität und der Verlauf über vier Jahre hinweg scheinen signifikant miteinander zusammenzuhängen ($F(4,12) = 38,641$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,928$). Die paarweisen Vergleiche der einzelnen Visiten mittels einer Post-hoc-Analyse zeigen signifikante Unterschiede der Visite 1 ($p < 0,05$) zur Visite 3 (SMD: 15,881, KI 95%: 6,007; 25,755, $p = 0,012$), zur Visite 4 (SMD: 14,298, KI 95%: 6,418; 22,178, $p = 0,009$) und zur Visite 5 (SMD: 15,509, KI 95%: 6,770; 24,248, $p = 0,009$). Zwischen Visite 1 und Visite 2 wurde die Signifikanz knapp verfehlt (SMD: 14,822, KI 95%: -1,419; 31,063, $p = 0,065$). Dies ist am ehesten mit der geringen Anzahl an vollständigen Daten zu begründen. Zwischen den Jahresvisiten 2, 3, 4 und 5 unterscheidet sich der SDAI ebenfalls nicht. Die Effektstärke f nach Cohen beträgt 3,5 und ist als stark zu interpretieren.

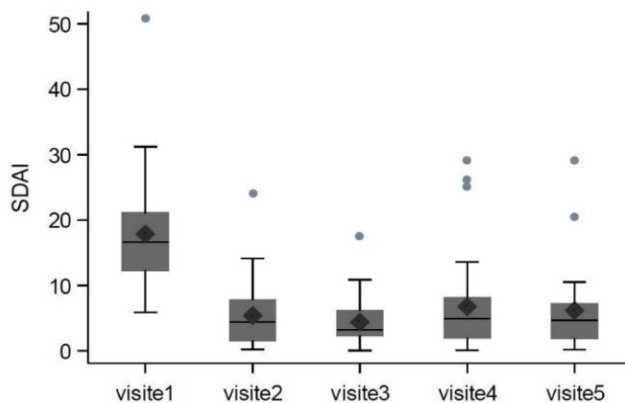


Abbildung 16: Vierjahresverlauf des SDAI

Tabelle 19: Verlauf der ADAPThERA-Kohorte über 5 Visiten bzw. 4 Jahre

ADAPThERA (Visite 1 bis Visite 5)	ADAPThERA Visite 1 (Baseline)	ADAPThERA Visite 2 (Jahr 1)	ADAPThERA Visite 3 (Jahr 2)	ADAPThERA Visite 4 (Jahr 3)	ADAPThERA Visite 5 (Jahr 4)	p-Wert
Gesamt	37	37	37	37	37	
DAS28 BSG MW (SD, Min, Max, N fehlend)	4,20 (1,20, 1,05, 6,93, 2)	2,40 (0,88, 0,56, 5,41, 2)	2,24 (0,84, 0,77, 4,51, 2)	2,67 (1,04, 0,63 5,24, 2)	2,46 (0,98, 0,63, 5,64, 3)	< 0,01*
DAS28 BSG < 2,6 (%, N fehlend)	3 (8,57%, 2)	22 (62,86%, 2)	27 (77,14%, 2)	21 (60,00%, 2)	23 (67,65%, 3)	
DAS28 CRP MW (SD, Min, Max, N fehlend)	3,16 (0,88, 1,59, 5,55, 6)	1,71 (0,69, 1,03, 4,23, 3)	1,57 (0,50, 0,97, 3,17, 1)	1,82 (1,00, 0,98, 4,78, 5)	1,78 (0,84, 1,01, 4,33, 15)	< 0,01*
DAS28 CRP < 2,3 (%, N fehlend)	5 (16,13%, 6)	28 (80,00%, 2)	32 (88,89%, 1)	27 (84,38%, 5)	29 (86,36%, 15)	
SDAI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	17,87 (8,88, 5,90, 50,81, 6)	5,39 (4,79, 0,21, 24,10, 3)	4,39 (3,58, 0,04, 17,50, 1)	6,76 (7,46, 0,07, 29,20, 6)	6,17 (7,03, 0,16, 29,22, 16)	< 0,01*
SDAI < 3,3 (%, N fehlend)	0 (0,00%, 6)	12 (35,29%, 3)	18 (50,00%, 1)	12 (38,71%, 6)	9 (42,86%, 16)	

* signifikant bei p < 0,05

5.2. Rheuma-VOR

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse und strukturellen Anpassungen von Rheuma-VOR in den vier Bundesländern und über die drei Erkrankungsbilder gegeben. Im Anschluss richtet sich der Fokus auf die RA in Rheinland-Pfalz. Zum Ende des Kapitels werden in einem Exkurs die Substudien „Rheuma-VOR-App“, „Rheuma-Bustour“ und „Telemedizinische Sprechstunde“ beschrieben.

5.2.1 Strukturelle Anpassungen in Rheuma-VOR

Der Studienzeitraum von Rheuma-VOR lief nach dreieinhalb Jahren zum 31.12.2020 aus, und auch der Förderzeitraum endete am 30.04.2021. In den 42 Rekrutierungsmonaten wurden aufgrund des versorgungsformbasierten Ansatzes und der sich immer wieder ändernden Rahmenbedingungen auf den verschiedenen Ebenen Anpassungen vorgenommen. Diese reichten von personellen Veränderungen, klinischen personellen Engpässen über die Aufnahme der Charité-Universitätsmedizin Berlin in das Konsortium hin zu Anpassungen aufgrund der Auswirkungen der globalen SARS-CoV-2-Pandemie.

Folgende strukturelle Veränderungen wurden in der Projektlaufzeit durchgeführt:

- Bündelung der wissenschaftlichen Dokumentation
Ursprünglich war angedacht, dass jedes Koordinationszentrum die Fragebogendokumentation und die Dateneingabe übernimmt. Die praktische Umsetzung erforderte jedoch eine Bündelung der Datendokumentation auf zwei Eingabezentren. Angegliedert an die Studienzentrale der Universitätsmedizin Mainz wurden die Fragebogen der Bundesländer Berlin, Rheinland-Pfalz und Saarland dort dokumentiert. An der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) wurden die Studienunterlagen des Bundeslandes Niedersachsen dokumentiert und vierteljährlich an die Studienzentrale nach Mainz übertragen. Die beiden Eingabezentren übernahmen schließlich die Pseudonymisierung und die damit einhergehende Patienten-ID-Vergabe.
- Veränderung von personellen Strukturen
Der Studienzeitraum von Rheuma-VOR war durch eine Vielzahl von Personalwechselln auf den unterschiedlichsten Ebenen in allen teilnehmenden Bundesländern geprägt. Durch den Wechsel mehrerer Study Nurses und Rheumatologischer Fachassistenten und in Kombination mit der Umwidmung der wissenschaftlichen Stelle an das CHERH war es äußerst herausfordernd, die Studie adäquat und simultan auf wissenschaftlicher und dokumentarischer Ebene durchzuführen.
Ebenso prägend war der Wechsel von Herrn Prof. Dr. med. Gunter Aßmann vom Universitätsklinikum des Saarlandes an die Mühlenkreiskliniken nach Minden. Die kommissarische Leitung des Konsortialpartners wurde von Priv.-Doz. Dr. med. Niels

Murawski übernommen und durch die Konsortialführung der Universitätsmedizin Mainz bis zum Projektende unterstützt. Dr. Murawski verließ ebenso zehn Monate vor Projektende Rheuma-VOR. Bis zur Abgabe des Ergebnisberichts unterstützte er das Projekt in seiner neuen Position als niedergelassener Rheumatologe im Saarland.

- Einbindung der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Aufgrund der vielversprechenden präliminaren Ergebnisse, dem bundesweiten Interesse und der flexiblen Strukturen sowie der Reduktion der Meldung von Verdachtsdiagnosen wegen der SARS-CoV-2-Pandemie wurde zum 1. Februar 2020 die Charité-Universitätsmedizin Berlin in das Rheuma-VOR-Netzwerk eingeschlossen (300). Mit vier teilnehmenden Bundesländern und ungefähr 14 Millionen erwachsenen Einwohnern bildet Rheuma-VOR alle regionalen und geografischen Besonderheiten ab und ist damit die größte Versorgungsforschungsstudie bis dato in Deutschland.

- Einführung der Sichtungssprechstunden

Im Laufe des Projekts wurde aufgrund der Vielzahl an Anmeldungen und personellen Engpässen, aber auch um die Wartezeit zu verkürzen und die Zuweisungsqualität weiter zu steigern, für alle rheinland-pfälzischen Patienten, deren Verdachtsdiagnose das Koordinationszentrum bestätigte, eine 15-minütige rheumatologische Sichtungssprechstunde im Rheumazentrum Bad Kreuznach angeboten (286, 288, 299, 302). Sie wurde als zusätzliche Stratifizierungsebene nach der Bewertung der Anmeldungen durch das Koordinationszentrum eingeführt. Alle Patienten, deren Screeningbogen positiv vom Facharzt für Rheumatologie bewertet wurden, hatten die Möglichkeit innerhalb von zwei Wochen eine rheumatologische Ersteinschätzung ohne Labor zu erhalten. Additiv wurden alle Patienten, die innerhalb von vier Wochen nicht wohnortnah an einen Rheumatologen überwiesen werden konnten, ebenfalls zur Sichtungssprechstunde einbestellt. Die Ergebnisse der angegliederten Studie werden im nachfolgenden Kapitel beschrieben. In Abbildung 17 wird der Ablauf von Rheuma-VOR einschließlich der Sichtungssprechstunde dargestellt.

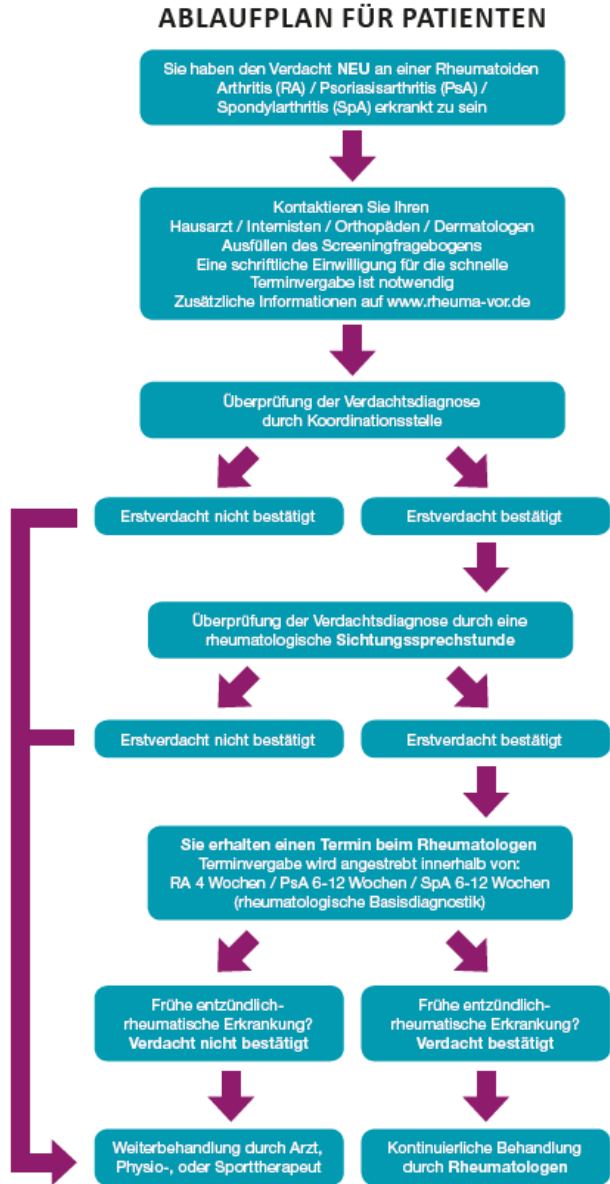


Abbildung 17: Rheuma-VOR-Ablauf aus der Patientenperspektive inklusive der rheinland-pfälzischen Sichtungssprechstunde

Zur Sichtungssprechstunde in Rheinland-Pfalz wurde eine weitere Variante im Flächenland Niedersachsen eingeführt. Einer Zwischenanalyse zufolge wies der Großraum Hannover keine rheumatologische Unterversorgung aus. Zudem etablierten sich in diesem Bundesland bereits Strukturen, diese zu kompensieren. Mittels einer pragmatischen Strukturanalyse wurde in potenziell unterversorgten Gebieten in Kooperation mit dem Nordwestkrankenhaus in Sande und in der m&i-Fachklinik Bad Pyrmont eine an die Bedürfnisse des Landes angepasste Sichtung eingeführt. In den Räumlichkeiten der Kooperationspartner führte der Rheumatologe des Koordinationszentrums einmal pro Quartal einen Sichtungstag durch. Um eine optimale Auslastung zu erreichen, wurden die Sichtungssprechstunden bei den Primärversorgern in den Regionen beworben. Ebenso wurde explizit bei den Primärversorgern um ein rheumaspezifisches Labor gebeten. Eine Terminvergabe erfolgte im 30-Minuten-Abstand

durch das Koordinationszentrum in Hannover, sodass ein Einschluss in Rheuma-VOR direkt vollzogen werden konnte. Die Betreuung der Patienten gewährleisteten die beiden Kooperationspartner. Die in Kapitel 4.2.1 beschriebene Struktur blieb bestehen.

5.2.2 Rheuma-VOR-Ergebnisse: Gesamtübersicht

Im 42-monatigen Rekrutierungszeitraum wurden in den vier Koordinationszentren insgesamt 7049 Verdachtsdiagnosen berücksichtigt. Die erfassten Diagnosen und die in der Studie berücksichtigten Fälle setzten sich aus 157 abzuklärenden Fällen von den beiden Rheuma-Bustouren, 219 durchgeführten Patientensichtungen und 6673 Fax- und App-Meldungen zusammen.

Zusammengefasst wurden 6825 Verdachtsdiagnosen den vier bundeslandspezifischen Koordinationszentren von 2340 Primärversorgern gemeldet. Zusätzlich detektierten die niedergelassenen Rheumatologen 224 Diagnosen und führten diese dem Netzwerk zu. In den rheumatologischen Sichtungssprechstunden im Nordwestkrankenhaus Sande und in der m&i-Fachklinik Bad Pyrmont wurden 16 Diagnosen einer RA, PsA und axSpa gestellt. Im Ganzen beteiligten sich 72 Rheumatologen an Rheuma-VOR. Durch die Rheuma-Bustouren konnten 33 Patienten mit einem der drei Erkrankungsbilder diagnostiziert und in der Studie berücksichtigt werden.

Die multidisziplinären Teams der Koordinationszentren konnten nach der finalen Beurteilung der Screeningmeldungen mit den in Kapitel 4.2.1 dargelegten Erhebungstools und Kriterien bereits 1925 Verdachtsdiagnosen (28,2%) verwerfen. Letztlich wurden von den 4143 möglichen Facharztterminen zur finalen Abklärung einer rheumatischen Erkrankung 3857 Termine (93,1%) wahrgenommen. Insgesamt konnten 716 Patienten in der Auswertung über den Studienzeitraum und die Selektionsebenen nicht verfolgt werden, da es Probleme mit der Weitervermittlung gab, die Person nicht erreichbar war oder der Patient die Weiterleitung nicht erwünschte. Ebenso hatten einige Patienten anderweitig einen ärztlichen Termin außerhalb des Netzwerks erhalten. Einige Personen erschienen nicht zum Abklärungstermin oder lehnten nach erfolgter Diagnose die Studieneinwilligung ab. Weitere 92 Patienten erhielten einen Abklärungstermin beim Rheumatologen außerhalb des Studienzeitraums im Jahr 2021.

Bei 3857 untersuchten Patienten konnten insgesamt 1778 RA-, PsA- oder axSpA-Diagnosen (46,1%) gestellt werden, von denen wiederum 1537 Personen den Fragebogen ausfüllten.

Ab Oktober 2018 wurden in Rheinland-Pfalz insgesamt 1363 Patienten in der Sichtungssprechstunde bei den Koordinationszentren innerhalb von zwei Wochen nach Meldung für 15 Minuten vorstellig. Bei 700 Patienten konnte die Verdachtsdiagnose entkräftet werden. Die Kohorte der Sichtungssprechstunde stellt auch die Datenbasis für die Rheuma-VOR-App.

Zusammen mit den 224 getätigten Erkrankungsmeldungen bei den Koordinationszentren wurde bei 1537 von 7049 gemeldeten Patienten (21,8%) eine der drei rheumatischen Erkrankungen diagnostiziert. Nach einem Jahr konnten bei 592 Personen vollständige Follow-up-Daten erhoben werden. Zu erwähnen ist, dass 493 Patienten nach dem 01.01.2020 in Rheuma-VOR eingeschlossen wurden. Somit war bei dieser Patientenkohorte aufgrund des Studiendesigns kein Follow-up möglich.

Ändert man die Perspektive, konnte man bei 2625 von 7049 Patienten (37,2%) bereits vor der rheumatologischen Abklärung den Verdacht, an einem der drei Erkrankungsbilder zu leiden, verwerfen. Einen Gesamtüberblick über die Triage bzw. Risikostratifizierung und die Rheuma-VOR-Kohorte ermöglicht das Flowchart in Abbildung 18.

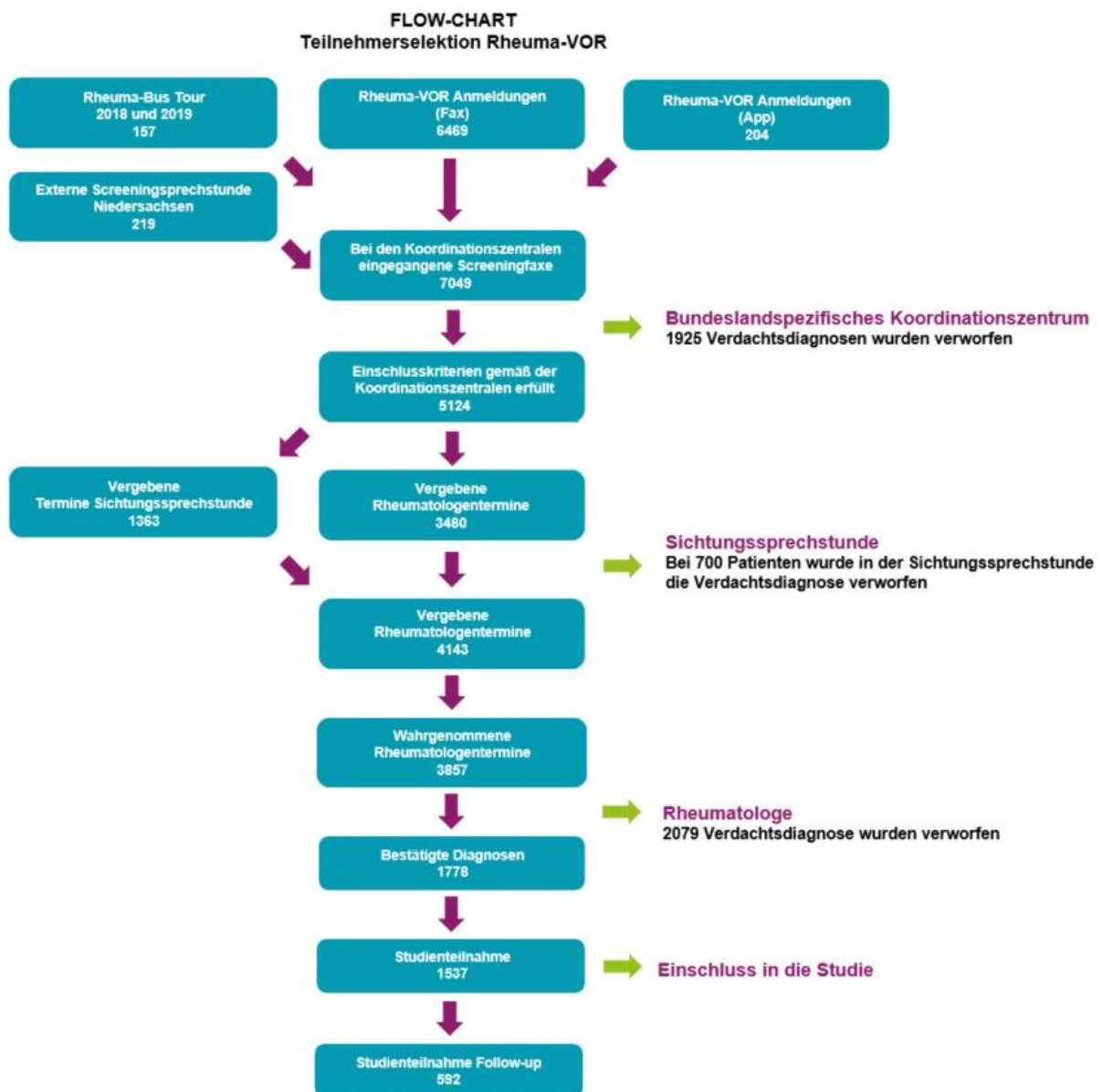


Abbildung 18: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen über das gesamte Rheuma-VOR Konsortium

5.3 Rheuma-VOR-Ergebnisse: Rheumatoide Arthritis in Rheinland-Pfalz

Die Studienphase von Rheuma-VOR währte vom 01.07.2017 bis zum 31.12.2020. Ein Großteil der niedergelassenen internistischen Rheumatologen, die bereits an ADAPTERA teilnahmen, unterstützten aktiv auch Rheuma-VOR. Erfreulicherweise nahmen auch rheumatologische Spezialisten mit internistischem Hintergrund und Fachärzte mit orthopädischer Ausrichtung und zusätzlicher rheumatologischer Weiterqualifizierung an Rheuma-VOR teil. Aufgrund des offenen Netzwerkcharakters und der standardisierten Integration neuer teilnehmender Praxen konnten diese jederzeit Rheuma-VOR beitreten. Die letzte Aufnahme einer rheumatologischen Praxis in Rheinland-Pfalz erfolgte im August 2020. Neben dem Rheumazentrum in Bad Kreuznach und dem Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsmedizin Mainz nahmen 14 weitere rheumatologische Einrichtungen am Versorgungsnetzwerk teil, wovon 9 aktiv partizipierten (Abbildung 19). Als Teilnehmer wurde auch die an den rheumatologischen Videosprechstunden beteiligte allgemeinmedizinische Praxis im Westerwald geführt.

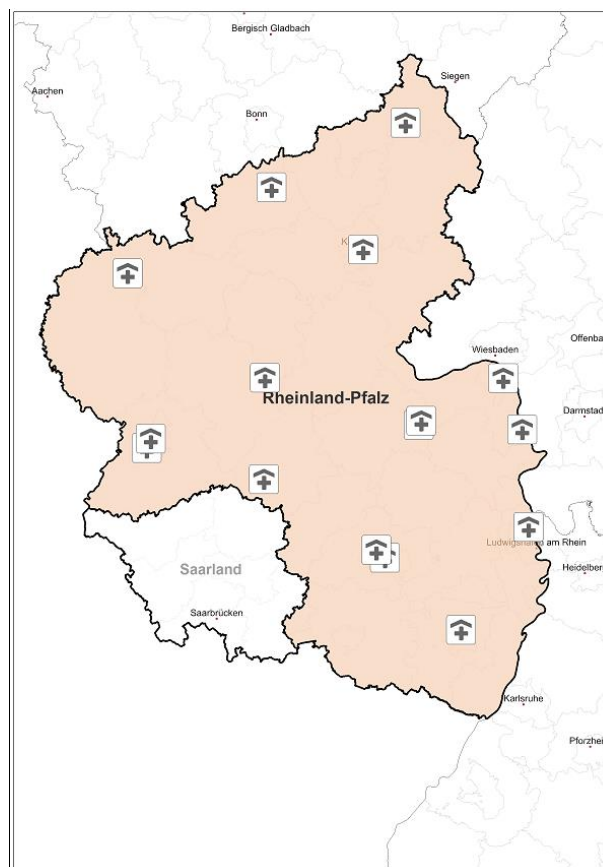


Abbildung 19: Überblick über die an Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz teilnehmenden Rheumatologen

5.3.1 Triage

Die vorherigen beiden Abschnitte 5.2.1 und 5.2.2 ermöglichten einen Überblick über die strukturellen Anpassungen und gaben einen Abriss über die Risikostratifizierungsstrukturen unabhängig vom Erkrankungsbild, dem Bundesland und den Wartezeiten. In diesem und den folgenden Abschnitten wird der Fokus auf die Rheumatoide Arthritis in Rheinland-Pfalz gerichtet. Bezogen auf das Erkrankungsbild wurden innerhalb des 42-monatigen Studienzeitraums insgesamt 401 RA-Diagnosen gestellt. Die rheinland-pfälzischen Koordinationszentren registrierten 1959 RA-Verdachtsdiagnosen. Per Fax und per App wurden 1932 Anmeldungen erfasst. Zusätzlich wurden 27 Verdachtsdiagnosen im Zuge der beiden Rheuma-Bustouren gestellt (siehe Kapitel 5.3.8.2). Innerhalb der 401 Einschlüsse erfolgten 38 Eigeneinschlüsse durch die Rheumatologen und 8 Eigeneinschlüsse während eines stationären Aufenthalts im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz. Zusätzlich wurden 21 Patienten mit einer RA diagnostiziert, die zunächst mit dem Verdacht auf eine PsA oder axSpA angemeldet waren. Innerhalb des Diagnose- und Triageprozesses konnten 1905 Fax- und App-Anmeldungen berücksichtigt werden. Das multidisziplinäre Team des Koordinationszentrums verwarf davon 470 Verdachtsdiagnosen (24,6%). Somit erfüllten 75,4% der Patienten die formalen Klassifikationskriterien. Bei weiteren 436 Patienten (22,9% bzw. 30,4%) konnte die Diagnose während der 15-minütigen Sichtungssprechstunde negiert werden (siehe Abbildung 21). Dies bedeutet, dass 906 Verdachtsdiagnosen (47,6%) noch vor der rheumatologischen Konsultation verworfen werden konnten. Insgesamt wurden 933 Rheumatologentermine vergeben. Ein Patient wurde ins Saarland überwiesen und nicht weiter berücksichtigt. Innerhalb der 802 wahrgenommenen Patiententermine konnten 370 Diagnosen (46,1%) bestätigt werden. Im Ganzen lehnten 36 Patienten die Studienteilnahme ab. Berücksichtigt man zusätzlich die 54 stationären bzw. direkten rheumatologischen Einschlüsse, von denen sich 46 RA-Fälle bestätigt haben, sowie die 21 frühen RA-Diagnosen, die sich aus einer PsA- und axSpa-Diagnose ergaben, manifestierte sich eine aktive Studienkohorte von 401 Patienten. In Abbildung 20 und 21 wird eine Übersicht über den gesamten Selektionsprozess und die Triageebenen der 1959 Anmeldungen bis zur Studienpopulation von 401 Patienten inklusive der Substudien, Kurzsichtung, Nachverfolgung und App-Validierung geboten.

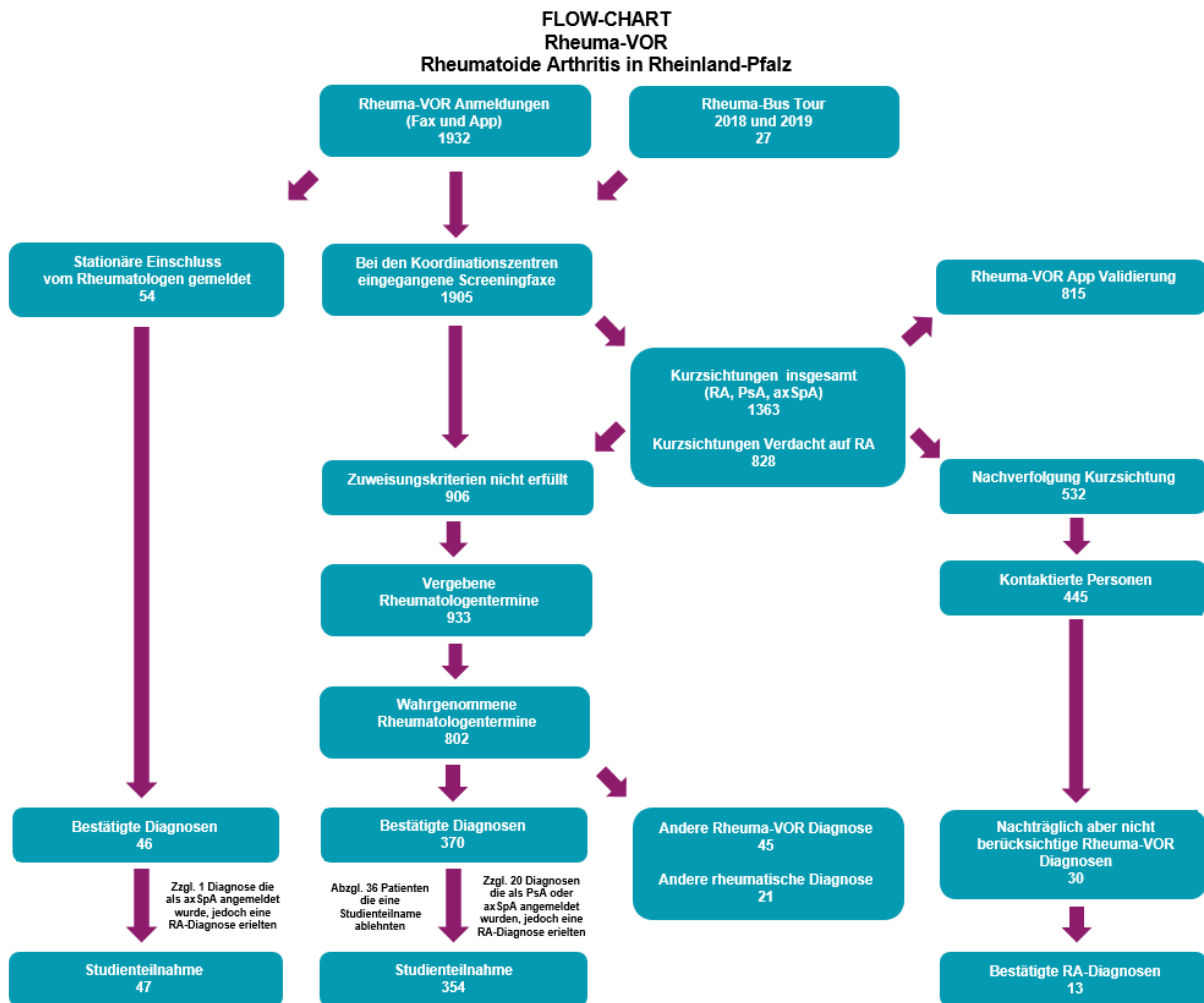


Abbildung 20: Übersicht über die verschiedenen Selektionsebenen und Stratifizierungsansätze innerhalb von Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz mit Blick auf das Erkrankungsbild der Rheumatoiden Arthritis

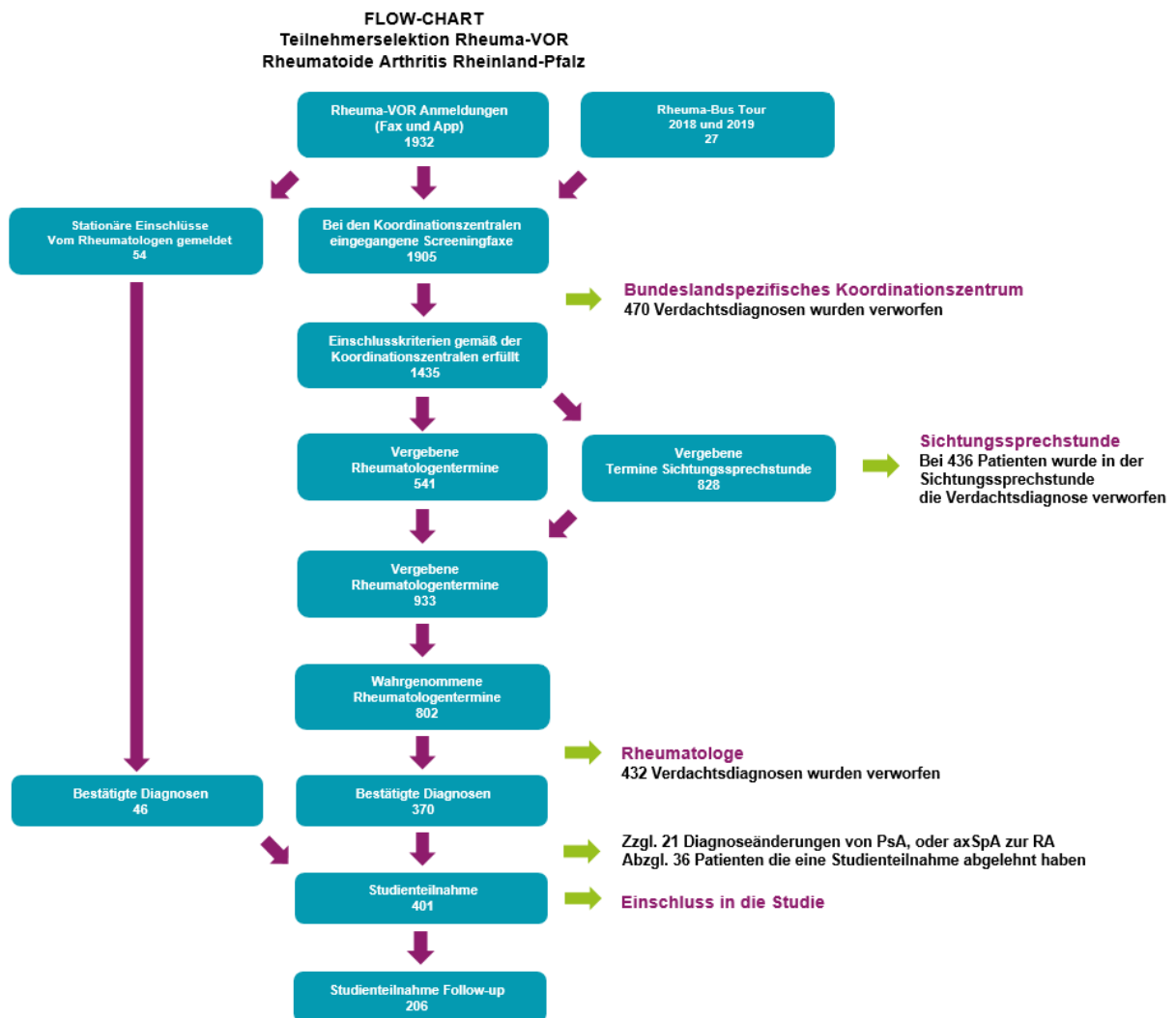


Abbildung 21: Übersicht über die Triage anhand der Stratifizierungsebenen innerhalb von Rheuma-VOR in Rheinland-Pfalz mit Blick auf das Erkrankungsbild der Rheumatoiden Arthritis

Nach einem Jahr konnten 206 vollständige Datensätze ins Follow-up übernommen werden. Zu berücksichtigen ist, dass alle Patienten, die nach dem 01.01.2020 in die Studien eingeschlossen wurden, aufgrund des Endes der Datenerhebung am 31.12.2020 kein Follow-up erhalten konnten. Dies traf auf 121 Patienten zu.

5.3.1.1 Die 15-minütige Sichtungssprechstunde in Rheinland-Pfalz

Insgesamt wurden in Rheuma-VOR bis zum Studienende 7049 Faxanmeldungen von den multidisziplinären Teams der Koordinationszentren gesichtet. Auf Rheinland-Pfalz, dem Bundesland, in dem die Sichtungssprechstunde strukturiert implementiert wurde, entfielen insgesamt 3093 Faxeingänge. Davon wurden 2502 Faxeingänge im Zeitraum ab Einführung der Sprechstunde registriert.

Bis zum Studienende wurden 1363 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine der drei Zielerkrankungen bestand, innerhalb von zwei Wochen nach Anmeldung internistisch-

rheumatologisch ohne weiterführende Diagnostik untersucht. Im Median betrug die Wartezeit 12 Tage und im Mittel $15,72 \pm 13,09$ (siehe Tabelle 23). Insgesamt entfielen 828 Anmeldungen auf die RA und 436 Verdachtsdiagnosen (52,7%) wurden in der Sichtungssprechstunde verworfen. Die folgende Auswertung berücksichtigt die Phasen von der gemeldeten Verdachtsdiagnose zur Diagnose nach der Sprechstunde bis hin zur finalen Diagnose. Dabei stehen die drei bekannten Erkrankungsbilder im Blickpunkt.

Bei 663 Patienten wurde der Verdacht aufrechterhalten und die Betroffenen vom Koordinationszentrum entsprechend weitervermittelt. Der Facharzt für Rheumatologie entkräftete bei 700 Patienten nach 15-minütiger Untersuchung ohne Labor den Verdacht, an einer Erkrankung zu leiden. Für die telefonische Nachverfolgung kamen 532 Personen infrage, um eine mögliche falsch-negative Diagnose zu prüfen.

Die Differenz von 168 Patienten ergab sich aus eindeutigen Verwerfungen der Verdachtsdiagnosen aufgrund des Vorliegens einer Arthrose, eines orthopädischen oder anderen rheumatischen Erkrankungsbilds, einer bereits bestehenden rheumatischen Diagnose, des Widerrufs einer weiteren Teilnahme an Rheuma-VOR, des Unterschreitens des dreimonatigen Zeitabstands oder aufgrund der Empfehlung eines stationären Aufenthalts zur finalen rheumatologischen Abklärung. Nach dreimaligem Versuch mit einem zeitlichen Abstand von mindestens drei Monaten nach der Sichtungssprechstunde wurden 445 Personen kontaktiert und nach dem Erkrankungsstatus gefragt. Insgesamt 30 Patienten gaben an, dass bei ihnen seit der Sichtungssprechstunde eine RA, eine PsA oder eine axSpA diagnostiziert wurde. Dies entspricht einem Anteil von knapp 7%. Extrapoliert auf die 532 verworfenen Verdachtsdiagnosen wären 36 Patienten, bei denen eine der drei Zielerkrankungen vorlag, nicht rheumatologisch gesehen worden. Bezieht man den Anteil auf alle theoretisch nachvollziehbaren Patienten ($663 + 532$), entspricht dies einer Quote von 3%. Dem gegenüber steht eine kapazitive Entlastung von 51,4%. Diese Patienten wären ohne Sichtungssprechstunde in einem vollständigen Abklärungstermin gesehen worden.

Bei 43 Patienten wurde eine andere rheumatische Erkrankung diagnostiziert. Am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz wurden 34 Personen rheumatologisch angebunden. Die folgende Abbildung 22 bildet die Selektionsstufen der Sichtungssprechstunde ab.

FLOW-CHART SICHTUNGSSPRECHSTUNDE

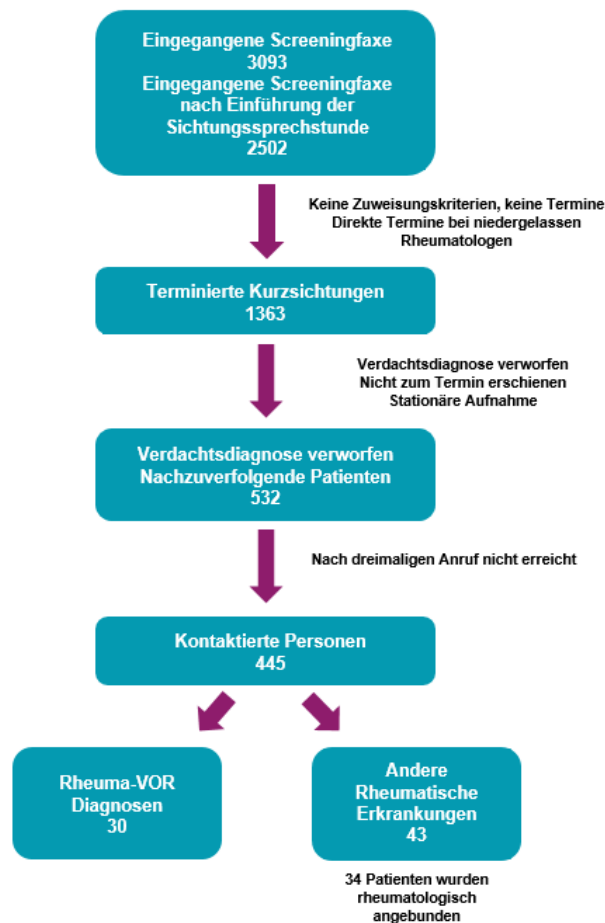


Abbildung 22: Flowchart der Selektionsstufen der Sichtungssprechstunden

Zusätzlich wurde die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität anhand einer bestmöglich gematchten Kohorte der Sichtungssprechstunde und der finalen rheumatologischen Einschätzung durchgeführt. Die Basis der Matchingkohorte bildeten die Patienten, deren Diagnose im Zuge der Sichtungssprechstunde verworfen und aus dem Patientenkollektiv, dessen Verdachtsdiagnose bestätigt wurde. Im Kollektiv der bestätigten Diagnosen befanden sich auch alle diagnostizierten Patienten. Zusätzlich gab es in der Gruppe Personen, die in der Sichtungssprechstunde positiv diagnostiziert wurden, jedoch keinen Termin beim Rheumatologen wahrgenommen hatten oder keine Rückmeldung vom Rheumatologen aufgrund einer fehlenden Einwilligung erfolgte. Weiteren 16 Patienten mit einer anderen rheumatischen Erkrankung wurde eine stationäre Aufnahme empfohlen. Entscheidend ist die Anzahl der nach dreimaligem Kontaktaufnahmeversuch erreichten Patienten, die im Verhältnis der positiven Diagnosen in den Sprechstunden und der Subgruppen anteilig berücksichtigt wurden.

Final wurden 950 Personen in die Analyse der Sensitivität und Spezifität einbezogen. Tabelle 20 stellt die Zusammensetzung der positiven und negativen Diagnosen in der Sichtungssprechstunde und der finalen rheumatologischen Diagnose dar.

Tabelle 20: Übersicht über die Diagnoseergebnisse der Sichtungssprechstunde

	Rheumatologe JA	Rheumatologe NEIN
Sichtungssprechstunde JA	214	316
Sichtungssprechstunde NEIN	30	390

Die Spezifität lag bei 55% und die Sensitivität bei 88%. Der positive prädiktive Wert lag bei 40%, während eine falsch negative Prädiktion von 7% ermittelt wurde.

5.3.2 Zuweiserstrukturen

Im Studienzeitraum wurden 1959 Verdachtsfälle einer frühen RA erfasst, wovon 46 von den niedergelassenen Rheumatologen erstdiagnostiziert und retrospektiv eingeschlossen wurden. Zusätzlich stellte sich bei 21 PsA- und axSpA-Verdachtsdiagnosen eine RA als Erkrankungsbild heraus. Für alle 1905 Verdachtsanmeldungen konnten die Zuweiser rückverfolgt werden.

Wie erwartet, stammten die meisten Anmeldungen von Allgemeinmedizinern. Durch sie wurden 1165 Verdachtsdiagnosen gemeldet, wovon 872 Patienten die Zuweisungskriterien erfüllten. Hinzu kamen 186 bestätigte Diagnosen. Die Zuweisungsquote der Hausärzte, die als rheumatologisch abklärungsbedürftig eingeschätzt wurde, lag bei 74,8%. Durch die Internisten wurden 439 Verdachtsfälle zur Prüfung eingereicht. Die Zuweisungskriterien erfüllten 340 Anmeldungen bei 100 bestätigten Diagnosen. Durch sie wurde der höchste Anteil an positiven Verdachtsfällen (77,4%) gemeldet.

Die Gruppe der Orthopäden hatte 242 Abklärungen angefragt, wovon 174 (71,9%) die Klassifikationskriterien erfüllten. Insgesamt wurden 39 RA-Fälle diagnostiziert. Vonseiten der Dermatologen, die vorwiegend im Zuge der PsA-Verdachtsdiagnostik aktiv waren, wurden 18 RA-Verdachtsfälle gemeldet. Von den 13 zutreffenden Verdachtsdiagnosen (72,2%) bestätigte sich kein Verdachtsfall. Simultan verhielt es sich mit anderen Fachärzten wie den Neurologen, Anästhesisten oder Geriatern. Durch sie wurden 14 Verdachtsdiagnosen gestellt, von denen 9 (64,3%) die Klassifikationskriterien erfüllten. Keiner der durch die Rheumatologen untersuchten Verdachtsfälle wurde bestätigt. Während der beiden Rheuma-Bustouren wurden vom multidisziplinären rheumatologischen Team 27 RA-Verdachtsdiagnosen gestellt. Die Zuweisungskriterien galten als faktisch erfüllt. Davon bestätigten sich nach finaler Abklärung neun Fälle. Die Zuweisungsqualität der einzelnen Facharzttrichtungen unterschied sich statistisch signifikant ($p < 0,01$) (siehe Tabelle 21). Zu berücksichtigen ist die geringe Fallzahl bei den Dermatologen, dem Team der Rheuma-Bustour und der Facharztgruppe „Andere“.

Tabelle 21: Erweiterte Übersicht über die Zuweisungs- und Einschlussquoten der Primärversorger in Rheuma-VOR

Zuweiser	Zuweisungs- kriterien <i>nicht</i> erfüllt	Zuweisungs- kriterien erfüllt	Anzahl RA- Diagnosen bei RA- Anmeldungen	Ge- samt	Chi-2 (zwei- seitig)
Allgemeinmediziner	293 (25,2%)	872 (74,8%)	186	1165	p < 0,01*
Internist	99 (22,6%)	340 (77,4%)	100	439	
Orthopäde	68 (28,1%)	174 (71,9%)	39	242	
Dermatologe	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0	18	
Andere	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0	14	
Rheuma-Bustour	0	27 (100%)	9	27	
Gesamt	470	1435	334	1905	

* signifikant bei p < 0,05

Betrachtet man die Anzahl an Diagnosen genauer und differenziert diese zwischen den Zuweisern, zeigt sich vorwiegend eine erhöhte Anzahl an Diagnoseänderungen auf Ebene der Allgemeinmediziner. Insgesamt wurden zehn PsA- bzw. vier axSpA-Verdachtsdiagnosen von Allgemeinmedizinern gemeldet, die sich als RA herausstellten. Ebenso wurden 26 RA-Anmeldungen getätigt, die sich schließlich als PsA (21) und als axSpA (5) erwiesen. Grundsätzlich unterstreichen die hohen Zuweisungs- und Diagnosezahlen der allgemeinmedizinischen Primärversorger deren Schlüsselrolle. Zudem belegen die Änderungen der Diagnose die Komplexität und die Überlappungen einiger rheumatischer Erkrankungen, primär im Frühstadium.

Schaut man sich die Verdachtsdiagnosen aller anderen nicht rheumatologischen Facharztgruppen an, stellten sich nur vier PsA-Anmeldungen und eine axSpA-Anmeldung als RA heraus. Insgesamt wurden neun RA-Anmeldungen durch den Rheumatologen als PsA und drei Anmeldungen als axSpA diagnostiziert.

Auch in der Gruppe der Rheumatologen und der Rheuma-Bustour wurden einzelne Diagnosestellungen angepasst. Eine axSpA-Diagnose stellte sich als RA heraus. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die axSpA-Diagnose in Verbindung mit der Rheuma-Bustour eine Verdachtsdiagnose auf Basis des Screenings im Bus war. Beim späteren Abklärungstermin wurde eine RA diagnostiziert, während die andere axSpA-Diagnose im Zuge der Therapie abgeändert wurde. Zudem wurden acht RA-Diagnosen in fünf PsA- und drei axSpA-Diagnosen korrigiert (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Erweiterte Übersicht über die bestätigten Diagnosen, differenziert nach Zuweiser und Erkrankungsbild

Zuweiser	Anzahl RA-Anmeldungen und RA-Diagnosen	Anzahl PsA-Anmeldungen und RA-Diagnosen	Anzahl axSpA-Anmeldungen und RA-Diagnosen	Anzahl RA-Anmeldungen und PsA-Diagnosen	Anzahl RA-Anmeldungen und axSpA-Diagnosen
Allgemeinmediziner	186	10	4	21	5
Internist	100	1	1	4	2
Orthopäde	39	1	0	5	1
Dermatologe	0	1	0	0	0
Andere	0	1	0	0	0
Rheumatologe	46	0	1	5	3
Rheuma-Bustour	9	0	1	0	0
Gesamt		401		46	

5.3.3 Demografische Basischarakteristika der Rheuma-VOR-Rheumatoide Arthritis-Rheinland-Pfalz-Kohorte

Die Datenerhebung von Rheuma-VOR endete zum 31.12.2020 nach dreieinhalb Rekrutierungsjahren mit dem Ziel einen Längsschnitt von einem Jahr zu erhalten. Die Termine wurden gemäß den Leitlinien quartalsweise durchgeführt, jedoch fand die Datenerhebung lediglich bei der Diagnose und nach einem Jahr statt. Die Visite 2 wurde mit einer Abweichung von sechs Wochen vor und drei Monaten nach dem geplanten Jahres-Follow-up terminiert. Bei Einschluss waren 239 Teilnehmer weiblich (60,5%) und 162 männlich (39,5%). Im Mittel lag das Alter der Patienten bei $60,49 \pm 13,96$ Jahren. Die Altersspanne reichte von 19 bis zu 87 Jahren. Die Studienteilnehmer hatten durchschnittlich leichtes Übergewicht mit einem BMI von $27,95 \pm 5,26$. Der geringste BMI lag bei stark untergewichtigen 14,5, während der höchste BMI bei sehr stark adipösen 55,25 zu verorten war. Insgesamt gaben 110 Personen (27,4%) an, dass sie rauchen. Des Weiteren lagen je Patient im Mittel weitere $2,38 \pm 2,73$ Erkrankungen wie beispielsweise Übergewicht, Depression, Diabetes Mellitus, chronische Atemwegs- bzw. Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, chronische Magen- bzw. Darmerkrankungen, chronische

Nierenerkrankungen, aber auch rheumanahe Komorbiditäten wie Psoriasis, degenerative Gelenkerkrankungen, Osteoporose und degenerative Wirbelsäulenerkrankungen respektive Bandscheibenvorfall vor. Die Studienteilnehmer stammten vorwiegend aus dem ländlichen Raum (siehe Tabelle 23).

Bei Betrachtung der Wohnsituation lebten bei der RA-Diagnose 255 Personen (63,6%) mit dem Partner zusammen und 90 Personen (22,4%) allein, unabhängig davon, dass 100 Personen (24,9%) angaben, dass mindestens ein Kind bei ihnen im Haushalt lebt. Mit anderen Personen wie in einer Wohngemeinschaft lebten 24 Patienten (6%). Kein einziger Patient gab an, in einer betreuten Wohneinrichtung zu leben. Ein Jahr nach der Diagnose gaben 135 Erkrankte (65,9%) an, mit dem Partner zusammenzuleben, während ein leichter Rückgang mit 42 Personen (20,5%) bei den Alleinlebenden zu verzeichnen war. Weitere 135 Betroffene (65,9%) lebten noch mit einem Kind im gleichen Haushalt. Bei der Visite 2 gaben zwölf Personen (5,9%) an, mit anderen Personen zusammenzuleben. Eine Person (0,5%) lebte nach eigenen Angaben in einer betreuten Einrichtung.

Bei Studieneinschluss waren 167 Patienten (41,6%) krankheits- oder altersbedingt berentet. Ein Jahr später lag der Anteil bei 49,5% (N = 83). Einen positiven RF wiesen 176 Patienten (43,9%) auf. Bei 171 Betroffenen (42,6%) wies das Labor ACPA nach (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Baseline-Charakteristika der Rheuma-VOR-Kohorte

	Rheuma-VOR Visite 1	Rheuma-VOR Visite 2
Gesamt	401	206
Weiblich (% , N fehlend)	239 (60,5%, 6)	122 (59,8%, 2)
Alter MW (SD, Min, Max, N fehlend)	60,49 (13,96, 19, 87, 0)	59,15 (13,31, 20, 87, 0)
BMI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	27,95 (5,26, 14,5, 55,25, 13)	28,33 (5,17, 19,05, 45,31, 3)
Raucher (% , N fehlend)	110 (27,4%, 0)	49 (23,9%, 1)
Anzahl Komorbiditäten MW (SD, Min, Max, N fehlend)	2,38 (2,73, 0, 15, 0)	3,63 (3,01, 0, 19, 0)
Wohnortgröße: > 1 Mio. (% , N fehlend)	13 (3,4%, 18)	8 (4,0%, 5)
Wohnortgröße: > 100 000 (% , N fehlend)	33 (8,6%, 18)	15 (7,5%, 5)
Wohnortgröße: > 20 000 (% , N fehlend)	61 (15,9%, 18)	39 (19,4%, 5)

	Rheuma-VOR Visite 1	Rheuma-VOR Visite 2
Wohnortgröße: > 5000 (%, N fehlend)	77 (20,1%, 18)	37 (18,4%, 5)
Wohnortgröße: < 5000 (%, N fehlend)	199 (52%, 18)	102 (50,7%, 5)
Wohnsituation: Allein (%, N fehlend)	90 (22,4%, 0)	42 (20,5%, 1)
Wohnsituation: Heim (%, N fehlend)	0 (0%, 0)	1 (0,5%, 1)
Wohnsituation: Kind (%, N fehlend)	100 (24,9%, 0)	53 (25,9%, 1)
Wohnsituation: Partner (%, N fehlend)	255 (63,6%, 0)	135 (65,9%, 1)
Wohnsituation: andere Person (%, N fehlend)	24 (6%, 0)	12 (5,9%, 1)
Rente (%, N fehlend)	167 (41,6%, 0)	83 (40,5%, 1)
Beschwerdedauer (in Jahren) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	0,42 (0, 0,17, 0,83, 35, 9) 1,31 (3,58)	
Beschwerdedauer Cut-off max 1 Jahr (%, N fehlend)	313 (79,8%, 9)	
Beschwerdedauer Cut-off max 3 Monate (%, N fehlend)	148 (37,8%, 9)	
Beschwerdedauer Cut-off max 6 Wochen (%, N fehlend)	39 (9,9%, 9)	
Fax zum Rheumatologen (in Tagen) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	31 (0, 14, 51, 273, 0) 37,78 (33,60)	
Fax zum Rheumatologen bei Studienteilnahme (in Tagen) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	20 (0, 0,5, 39,5, 273, 0) 26,99 (29,58)	
Zeit bis Sichtungssprechstunde (in Tagen) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	12 (0, 7, 19,25, 63, 263) 15,72 (13,09)	

	Rheuma-VOR Visite 1	Rheuma-VOR Visite 2
Entfernung zum Rh. (in km) Md (Min, 1.Quartil, 3.Quartil, Max, N fehlend) MW (SD)	35 (1, 15, 60, 250, 0) 43,38 (36,20)	
Anzahl RF+ (%, N fehlend)	176 (43,9%, 0)	
Anzahl ACPA+ (%, N fehlend)	171 (42,6%, 0)	

5.3.4 Geografie

Zur besseren Visualisierung des Zuweisungsradius wurde ein 5-, 15- und 25-km-Radius in Kreisform um die an Rheuma-VOR teilnehmenden Praxen gezogen. Abbildung 23 legt die Schnittmengen der Einzugsgebiete dar. Vor allem in der Eifel zeigten sich keinerlei Schnittmengen innerhalb des 25-km-Radius. Im Westerwald ist eine Flächendeckung nur aufgrund der telemedizinischen Projektpraxis möglich, wobei zu berücksichtigen ist, dass die rheumatologische Praxis in Koblenz nicht aktiv an Rheuma-VOR teilnahm. Erfreulich war die Beteiligung einer internistisch-rheumatologischen Praxis in den Ausläufern der Eifel nahe der luxemburgisch-belgischen Grenzregion. Die im August 2020 im Bereich der Mittelmosel aufgenommene rheumatologische Praxis brachte aufgrund der Laufzeitlimitation von Rheuma-VOR nicht die erhoffte Entlastung. Diese Praxis erhielt keine Zuweisungen zur Abklärung einer RA, sondern ausschließlich Verdachtsfälle einer PsA und axSpA, wovon sich eine PsA als RA herauskristallisierte.

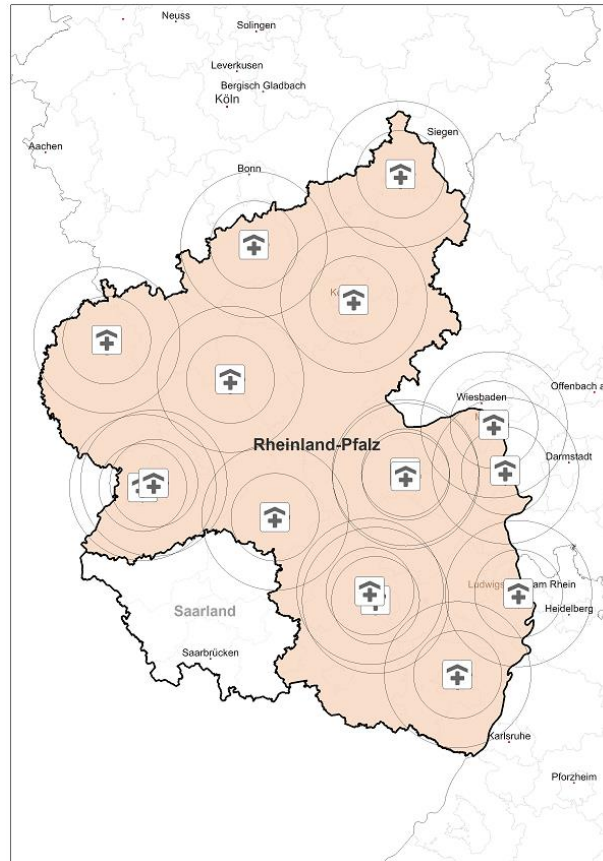


Abbildung 23: An Rheuma-VOR teilnehmende Rheumatologen inklusive Radien mit 5, 15 und 25 km

Sieht man sich die Regionen auf Basis der zur Verfügung stehenden Postleitzahlen an, ist zu bemerken, dass aus dem gesamten Rheinland-Pfalz Zuweisungen für das Erkrankungsbild der RA erfolgten. Für die Visualisierung wurden alle Zuweisungen der RA unabhängig des zuweisenden Arztes anhand des fünfstelligen Postleitzahlengebiets zusammengefasst und aufsummiert. Eine deutlich höhere Zuweisungsdichte würde unter Berücksichtigung der PsA- und axSpA-Zuweisungen bestehen (nicht dargestellt).

Aus den umliegenden Bundesländern Baden-Württemberg, Hessen, Nordrhein-Westfalen und Saarland kamen 26 der 1959 gemeldeten Verdachtsfälle.

Bei den Zuweisungen waren regionale Unterschiede erkennbar. Eine recht hohe Anzahl an Rheumatologen besteht entlang des Rheins. Dort gab es deutlich höhere Zuweisungszahlen. Die geringste Anzahl bzw. die geringste Dichte bei den Zuweisern zeigte sich in den Regionen Eifel, Hunsrück und Westerwald. Zusätzlich zeigten vorrangig die südlicheren Regionen von Rheinland-Pfalz wie Rheinhessen, die Pfalz und aufgrund des Rheumazentrums in Bad Kreuznach die Nahregion eine deutlich höhere Zuweisungsdichte und Anzahl an Verdachtszuweisungen. Zu begründen ist dies mit den urbanen Einzugsgebieten wie Bad Kreuznach, Kaiserslautern, Landau, Ludwigshafen, Mainz und Trier, in denen auch die teilnehmenden rheumatologischen Einrichtungen ansässig sind. Eine Visualisierung

ermöglicht Abbildung 24 anhand der mittels Postleitzahlen erfassten rheumatologischen Spezialisten und Primärversorger. Überdies lässt sich die flächendeckende Teilnahme als Zielkriterium von Rheuma-VOR darstellen. Es kann durchaus von einer landesweiten und flächendeckenden Partizipation der Primärversorger ausgegangen werden. Lediglich die Region Eifel stellt hier eine Ausnahme dar. Das Koordinationszentrum in Bad Kreuznach verzeichnete Verdachtszuweisungen von 680 verschiedenen Primärversorgern aus 314 Postleitzahlgebieten. Von jedem Primärversorger wurden im Mittel 2,88 Zuweisungen an das Koordinationszentrum gesendet.

Auf Seiten der Primärversorger konnten alle fünfstelligen Postleitzahlen den gemeldeten Verdachtsdiagnosen zugeordnet werden. Innerhalb von Rheuma-VOR legten 17 Primärversorger zwischen 25 und 78 Verdachtsdiagnosen zur Prüfung vor. Die maximale Anzahl an gemeldeten RA-Verdachtsdiagnosen lässt sich durch die stationären Einschlüsse und zwei beteiligte Rheumatologen im selben Postleitzahlgebiet begründen. Für eine gezielte Verdachtszuweisung spricht, dass aus 94 Postleitzahlgebieten (29,9%) eine und aus weiteren 83 (26,4%) zwei bzw. drei Abklärungsanfragen im Koordinationszentrum eingegangen sind. Im Mittel wurden je Postleitzahlgebiet $6,2 \pm 10,26$ Verdachtseinschätzungen angefragt. Für die Zielerreichung der ländlichen Durchdringung des Projekts spricht ebenfalls, wie Tabelle 23 zu entnehmen ist, dass auf Basis der gestellten Diagnosen über 70% der Patienten in Städten mit weniger als 20 000 Einwohnern leben. Über 50% der Patienten wohnen sogar in Gemeinden mit weniger als 5000 Einwohnern.

Bei Betrachtung der rheumatologischen Spezialisten zeigen sich ebenfalls große Unterschiede. Während einige niedergelassene Rheumatologen an ADAPThera aktiv teilnahmen, reduzierte sich ihre Zahl bei Rheuma-VOR drastisch. Dies wurde größtenteils mit der zunehmenden patientenbezogenen Auslastung und den damit einhergehenden mangelnden zeitlichen und personellen Ressourcen begründet. Bis auf die internistisch-rheumatologische Praxis in Koblenz konnten alle Standorte kompensiert werden.

Es ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, dass vor allem das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach und die Universitätsmedizin Mainz die höchste Anzahl an Verdachtsdiagnosen abgeklärt haben. Diese beiden Zentrumsambulanzen wurden von weiteren neun aktiven Rheumatologen unterstützt. Fünf Zentren nahmen nur sporadisch an der Übergangszeit von ADAPThera zu Rheuma-VOR teil und erklärten aufgrund der bereits dargelegten Gründe ihre Passivität bzw. selektive und anfragebasierte Partizipation. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle 856 rheumatologischen Abklärungen nachverfolgt werden konnten.

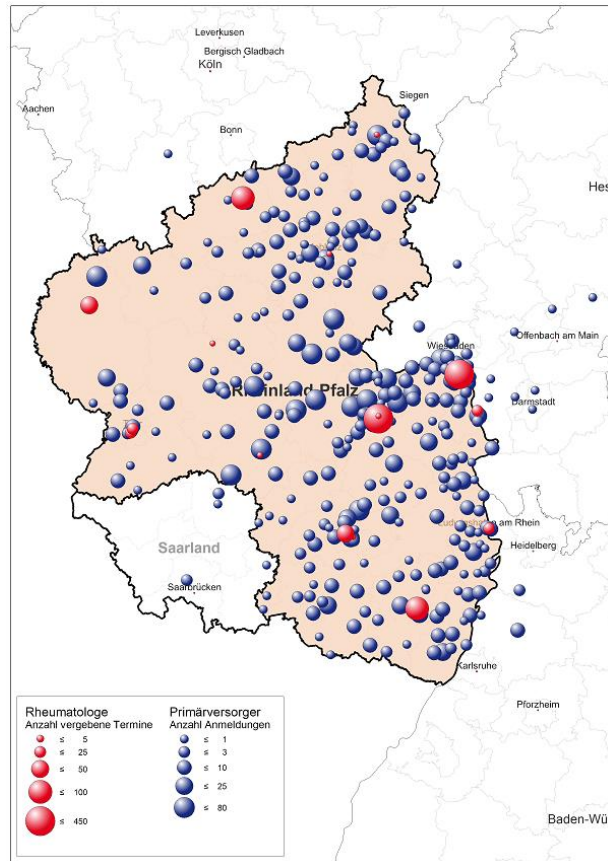


Abbildung 24: Geografische Verortung und Anzahl der Zuweisungen durch den Primärversorger und der wahrgenommenen rheumatologischen Patiententermine in RheumAVOR

Richtet man im nächsten Schritt den Fokus auf die geografische Nähe der zuweisenden Primärversorger zu den Rheumatologen, ergibt sich eine mediane Entfernung von 35 km und eine durchschnittliche Entfernung von 43,38 km. Die geringste Entfernung betrug 1 km, während die größte Entfernung mit 250 km angegeben wurde (siehe Tabelle 23). Unterteilt man die Kohorte anhand des Medians der Entfernung zum Rheumatologen, zeigte weder die Wartezeit auf den Termin (Md 20,50/20,00, MWU: $z = -0,399$, $p = 0,690$) noch die Beschwerdedauer (Md 0,33/0,42, MWU: $z = -1,000$, $p = 0,317$) signifikante Unterschiede. Überdies waren ebenfalls keine Gruppenunterschiede auf Basis der rheumatologischen Distanz beim Funktionsstatus (Md 78,00/78,00, MWU: $z = -0,646$, $p = 0,518$) oder der Krankheitsaktivität ersichtlich (DAS28 BSG: MW $4,56 \pm 1,34/4,64 \pm 1,42$, $t(382) = 0,544$, $p = 0,587$, DAS28 CRP: MW $4,43 \pm 1,47/4,34 \pm 1,41$, $t(394) = -0,57$, $p = 0,568$, SDAI: Md 23,78/22,16, MWU: $z = -0,743$, $p = 0,458$), wobei der RADAI die Signifikanz nur knapp verfehlte (Md 4,29/4,82, MWU: $z = -1,952$, $p = 0,051$).

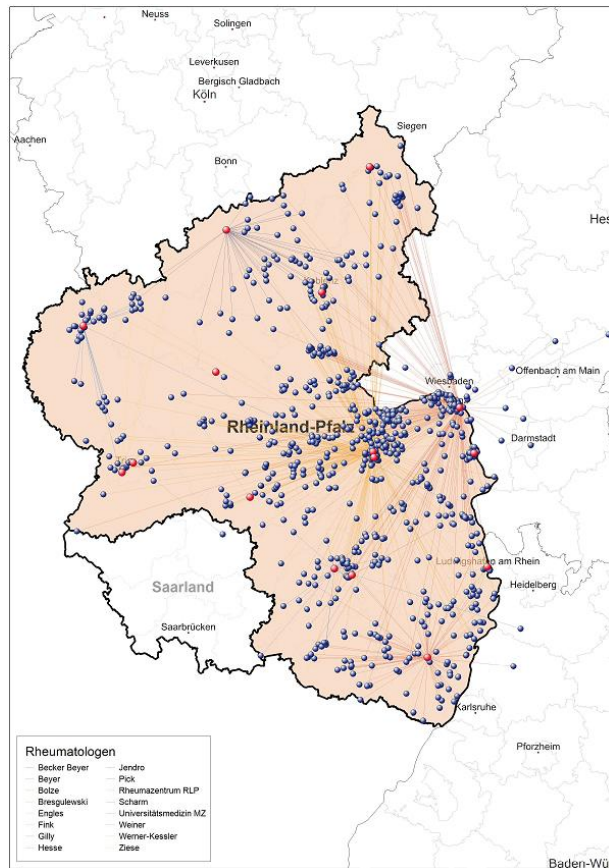


Abbildung 25: Zuweisungswege der Primärversorger zu den Rheumatologen in Rheuma-VOR

Wie bereits bei ADAPThera gelang es auch bei Rheuma-VOR auf Basis der Postleitzahlgebiete, die Patienten zeit- und wohnortnah in eine dauerhafte rheumatologische Betreuung einzubinden (siehe Abbildung 25).

Einzig das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und die Universitätsmedizin Mainz wiesen einen landesweiten Einzugsbereich auf, welcher in Abbildung 26 separat dargestellt ist. Die Ambulanzen der Universitätsmedizin Mainz (N = 239, 27,9%) und des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz (N = 380, 44,4%) prüften insgesamt 619 Verdachtsdiagnosen (72,3%). Letztlich wurden nur 237 Verdachtsdiagnosen (27,7%) von niedergelassenen Rheumatologen abgeklärt und dokumentiert. Diese geringe Quote ist generell auf mangelnde rheumatologische Ressourcen in Rheinland-Pfalz zurückzuführen.

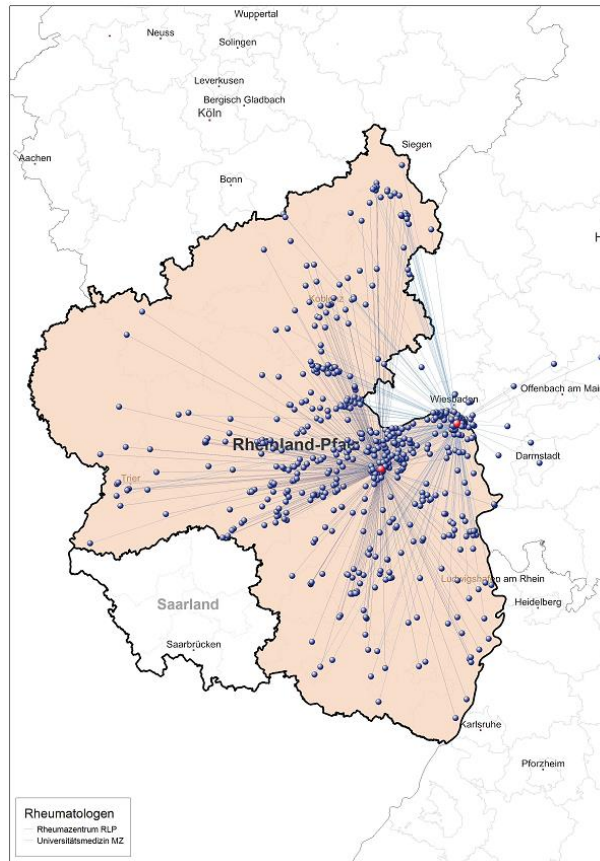


Abbildung 26: Zuweisungswege der Primärversorger zum Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und zur Universitätsmedizin Mainz in Rheuma-VOR

5.3.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer

Bei genauer Betrachtung der Wartezeiten galt es, zwischen der zum Oktober 2018 eingeführten 15-minütigen Sichtungssprechstunde und der Wartezeit bis zur rheumatologischen Abklärung zu differenzieren. Vom Faxeingang bis zur Sichtungssprechstunde im Koordinationszentrum Bad Kreuznach warteten die Patienten durchschnittlich $15,72 \pm 13,09$ Tage.

Der Median lag bei 12 Tagen (1./3. Quartil: 7/19,25 Tage). Die kürzeste Wartezeit betrug aufgrund der Spontanität eines Patienten 0 Tage, während die maximale Wartedauer bei 63 Tagen lag. Diese gründete auf Terminabsagen vonseiten der Patienten und des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz. Bei 263 in die Studie eingeschlossenen Patienten fand keine Sichtungssprechstunde statt (siehe Tabelle 23).

Im Median betrug die Zeit von der Anmeldung bis zur Bestätigung oder dem Verwerfen der rheumatischen Verdachtsdiagnose 31 Tage. Das erste Quartil lag bei 14 und das dritte Quartil bei 51. Die Wartezeit über alle wahrgenommenen verdachtsklärenden Termine hinweg betrug im Durchschnitt $37,78 \pm 33,60$ Tage.

Bei den in der Studie eingeschlossenen Probanden lag die mediane Zeit von der Anmeldung bis zur Diagnose bei 20 Tagen mit einer IQR von 0,5 (1. Quartil) bis 39,5 (3. Quartil). Im Mittel

warteten die Patienten bis zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose $26,99 \pm 29,58$ Tage. Die kürzeste Wartezeit lag aufgrund direkter Einschlüsse durch den Rheumatologen bei null Tagen, während die maximale Wartezeit 273 Tage betrug. Dies ist durch mehrfache Terminabsagen, temporäre Nichterreichbarkeit und aus Anlass einer akuten anderen Erkrankung zu begründen (siehe Tabelle 23). Die hohe Differenz bei den Wartezeiten ist mit den von den Rheumatologen direkt vorgenommenen 46 Eigeneinschlüssen zu begründen. Männliche Studienteilnehmer warteten im Median 24 Tage auf den Rheumatologetermin, während weibliche Teilnehmer im Median 18 Tage warteten. Dieser Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (MWU: $z = -1,150$, $p = 0,250$).

Bezüglich der Wartezeiten auf einen Termin beim Rheumatologen ergaben sich für die Patienten anhand des MWU-Tests weder beim Alter (Md 61,00/61,00, MWU: $z = -0,691$, $p = 0,489$) noch bei der Entfernung zum Rheumatologen (Md 35,00/35,00, MWU: $z = -0,333$, $p = 0,739$) als auch beim FFbH (Md 75,00/78,00, MWU: $z = -1,454$, $p = 0,146$) signifikante Unterschiede. Bei Betrachtung der Krankheitsaktivität scheint die Wartezeit von der Anmeldung bis zum Rheumatologetermin eine Rolle zu spielen. Sowohl der DAS28 BSG, der DAS28 CRP als auch der SDAI zeigten bei Personen, die im Median kürzer als 20 Tage auf einen Termin warteten, signifikant höhere Krankheitsaktivitätswerte bei der Diagnose als die Gruppe, die längere Wartezeiten aufwies (DAS28 BSG: MW $4,80 \pm 1,35 / 4,40 \pm 1,38$, $t(382) = -2,916$, $p < 0,01$, DAS28 CRP: MW $4,59 \pm 1,44 / 4,17 \pm 1,41$, $t(394) = -2,935$, $p < 0,01$, SDAI: Md 24,55/21,33, MWU: $z = -2,408$, $p < 0,01$). Hingegen zeigte der RADAI keine Signifikanz in Bezug darauf, ob Patienten kürzer oder länger auf einen Termin warten mussten (Md 4,82/4,42, MWU: $z = -1,550$, $p = 0,121$).

Anzumerken ist, dass der Zeitraum vom Faxeingang beim Koordinationszentrum bis zur rheumatologischen Abklärung die durchschnittlichen 16 Tage vom Eingang bis zur Sichtungssprechstunde bereits beinhaltet. Die Verwerfung einer Verdachtsdiagnose wurde spätestens 72 Stunden nach Faxeingang dem zuweisenden Primärversorger rückgemeldet. Simultan zu ADAPThera wurden die Wartezeiten vom Faxeingang bis zur terminierten rheumatologischen Abklärung bei allen 987 per Fax oder App dokumentierten Patienten in Tabelle 24 differenziert nach Jahren betrachtet. Im Jahr 2017 betrug die mediane und mittlere Wartezeit 35 Tage bzw. nahezu 37 Tage. Im Jahr 2020 lag die Wartezeit bei medianen 29 Tagen respektive mittleren 37 Tagen. Von 2017 bis 2020 ist kein signifikanter Unterschied der Wartezeiten zu verzeichnen ($p < 0,703$). Es gilt der Hinweis, dass die Dokumentation erst im Juli des Jahres 2017 begann.

Tabelle 24: Wartezeiten vom Faxeingang bis zur rheumatologischen Abklärung in Rheuma-VOR in Wochen

Jahr	Anzahl	Median	Mittelwert und Standardabweichung	Kruskall-Wallis-Test
2017	60	35	36,70 ± 22,24	Chi-Quadrat (3) = 1,405 Asymp. Sig.: p < 0,703
2018	284	32	36,96 ± 35,89	
2019	304	29	39,28 ± 36,08	
2020	339	29	37,33 ± 30,98	

* signifikant bei $p < 0,05$

Die durchschnittliche Zeitspanne vom Beschwerdebeginn bis zum Rheumatologetermin betrug über ein Jahr ($1,31 \pm 3,58$). Das Minimum lag bei unter 5 Wochen bis zu 35 Jahren im Maximum (siehe Tabelle 23). Im Median lag sie bei 0,42 Jahren (1./3. Quartil: 0,17/0,83 Jahre). Sechzehn Patienten gaben eine Beschwerdedauer von mehr als 6 Jahren an, wovon wiederum zehn über die Dauer von 10 Jahren rheumatische Beschwerden anführten. Exkludiert man diese zehn Extremwerte, würde die durchschnittliche Beschwerdedauer bei $0,83 \pm 1,37$ Jahren mit einer maximalen Beschwerdedauer von 9 Jahren liegen (nicht tabellarisch dargestellt).

Gleicht man die Beschwerdedauer anhand der Zuweisungen der Hausärzte/Allgemeinmediziner und anderer Fachärzte ab, ergab sich mit einer Beschwerdedauer von medianen 5 Monaten (1./3. Quartil: 3/9; MW $14,67 \pm 40,96$) bzw. medianen 5 Monaten (1./3. Quartil: 2/12; MW $17,11 \pm 45,27$) kein signifikanter Unterschied (MWU: $z = -0,087$, $p = 0,931$).

Frauen wiesen eine statistisch signifikant längere Beschwerdedauer auf (Md = 0,42 Jahre) als Männer (Md = 0,30 Jahre), MWU: $z = -2,626$, $p < 0,01$. Unabhängig davon gaben 313 Patienten (79,8%) eine Beschwerdedauer von weniger als einem Jahr an. Dementsprechend kann von einer frühen RA ausgegangen werden. Patienten mit einer Beschwerdedauer von über einem Jahr waren im Median 58 Jahre alt, während der Altersmedian der Erkrankten, die innerhalb eines Jahres nach Beschwerdebeginn eine Diagnose erhielten, 62 Jahre betrug (MWU: $z = -2,198$, $p < 0,05$). Hingegen zeigten die in der Beschwerdedauer berücksichtigte terminliche Wartezeit (Md 19,00/23,00, MWU: $z = -1,336$, $p = 0,181$), die Entfernung zum Rheumatologen (Md 35,00/35,00, MWU: $z = -0,337$, $p = 0,736$) und der FFbH (Md 75,00/78,00, MWU: $z = -1,041$, $p = 0,298$) keine signifikanten Gruppenunterschiede im Abgleich mit einer unter oder über einem Jahr liegenden Beschwerdedauer.

Bei Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt rheumatische Beschwerden von unter einem Jahr beschrieben hatten, konnte anhand des DAS28 BSG (MW $4,71 \pm 1,38/4,22 \pm 1,32$, $t(374) =$

-2,746, $p < 0,01$) und des DAS28 CRP (MW $4,46 \pm 1,44/4,10 \pm 1,44$, $t(385) = -2,028$, $p < 0,05$) eine höhere Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Der SDAI (Md 23,71/20,10) verfehlte knapp die Signifikanz (MWU: $z = -1,943$, $p = 0,052$), während der RADAI ebenfalls keine Gruppenunterschiede aufzeigte (Md 4,60/4,51, MWU: $z = -0,078$, $p = 0,938$).

Berücksichtigt man darüber hinaus die in den Leitlinien erwähnten zwölf Wochen von Beschwerde- bis Therapiebeginn, lagen 148 Patienten (37,8%) innerhalb dieses Zeitraums (siehe Tabelle 23). Erkrankte, die innerhalb dieser drei Monate eine RA-Diagnose erhielten, waren älter (Md = 62,5 Jahre) als Patienten, die eine längere Beschwerdedauer beschrieben (Md = 60 Jahre), (MWU: $z = -2,595$, $p < 0,01$). Der Funktionsstatus war bei Patienten mit kürzerer Beschwerdedauer schlechter (Md 69,00%) als bei Patienten mit einer längeren Beschwerdedauer (Md 78,00%), (MWU: $z = -2,821$, $p < 0,01$). Dieser akkumulierte bis zu einer Beschwerdedauer von einem Jahr. Simultan zur vorherigen Analyse mit einem Cut-off-Wert von einem Jahr zeigten die in der Beschwerdedauer implizierte Wartezeit bis zum Diagnosetermin (Md 18,00/22,00, MWU: $z = -1,736$, $p = 0,083$) und die Entfernung zum Rheumatologen (Md 30,00/40,00, MWU: $z = -1,668$, $p = 0,095$) keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei allen vier Erfassungsmöglichkeiten der Krankheitsaktivität zeigten die Patienten mit einer Wartezeit von mehr als zwölf Wochen eine geringere Krankheitsaktivität als die Personen, die innerhalb der zwölf Wochen diagnostiziert wurden (DAS28 BSG: MW $4,86 \pm 1,43/4,45 \pm 1,33$, $t(375) = -2,872$, $p < 0,01$, DAS28 CRP: MW $4,64 \pm 1,43/4,23 \pm 1,44$, $t(386) = -2,739$, $p < 0,01$, SDAI: Md 25,50/21,07, MWU: $z = -2,968$, $p < 0,01$ und der RADAI: Md 4,85/4,43, MWU: $z = -2,176$, $p < 0,05$).

Fokussiert man zusätzlich die von der EULAR empfohlenen sechs Wochen von Symptombeginn bis zur rheumatologischen fachärztlichen Konsultation, zeigt sich, dass jeder zehnte Patient ($N = 39$) diese Zielvorgabe erreicht. Beim Vergleich beider Gruppen anhand eines Cut-offs mit einer frühen RA von zwölf Monaten und eines dreimonatigen Zeitraums bis zum Therapiebeginn mussten Personen mit einer Beschwerdedauer unter sechs Wochen im Median 16 km zum Rheumatologen zurücklegen. Patienten mit einer Beschwerdedauer von mehr als sechs Wochen mussten hingegen median 37 km bewältigen (MWU: $z = -2,591$, $p < 0,05$). Erwartungsgemäß offenbarte die Beschwerdedauer unter Berücksichtigung der Wartezeit signifikante Gruppenunterschiede. Personen mit einer kürzeren Beschwerdedauer bis zum Rheumatologentermin hatten eine kürzere Wartezeit als Personen, die eine längere Beschwerdedauer aufzeigten (Md 14,00/22,00, MWU: $z = -3,267$, $p < 0,01$). Sowohl das Alter (Md 65,00/61,00, MWU: $z = -1,894$, $p = 0,058$) und der Funktionsstatus (FFbH) (Md 83,00/75,00, MWU: $z = -0,218$, $p = 0,827$), als auch die Krankheitsaktivität anhand des DAS28 BSG (MW $4,84 \pm 1,80/4,59 \pm 1,33$, $t(374) = -1,079$, $p < 0,281$), des DAS28 CRP (MW $4,65 \pm 1,83/4,36 \pm 1,40$, $t(385) = -1,179$, $p < 0,239$), des SDAI (Md 26,23/ 22,74, MWU: $z = -1,214$, $p = 0,225$) und des RADAI (Md 4,24/4,60, MWU: $z = -0,985$, $p = 0,325$) zeigten anhand des

Symptombeginns bis zum Rheumatologentermin keine Signifikanz.

5.3.6 Einjahres-Follow-up der studienrelevanten Parameter

Nachdem im vorherigen Abschnitt ein Überblick über die Basischarakteristika der soziodemografischen und personenbezogenen Daten des Studienklientels gegeben wurde, wird in diesem Kapitel simultan zu ADAPThera der Erkrankungs- und Gesundheitsverlauf innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose abgebildet. Um den Verlauf differenzierter abhandeln zu können, wird die Darstellung zwischen der Krankheitsaktivität bzw. der Remission, dem Funktionsstatus, den psychischen und physischen Gesundheitsparametern zum Wohlbefinden, der psychischen Erschöpfung und zur depressiven Symptomatik abgebildet. Zudem wird der Überblick mit der Jahresentwicklung der adjuvanten Therapieansätze und dem Rehabilitationsstatus ergänzt. In Kontrast zu ADAPThera wurde zur Erfassung des Funktionsstatus einzig der FFbH genutzt. Zur Bewertung der RA-Krankheitsaktivität im Alltag wurde der RADAI angewendet.

In Tabelle 25 wird sowohl ein Überblick über alle 401 diagnostizierten Patienten bei Visite 1 dargestellt als auch der Jahresverlauf aller 206 Patienten, von denen eine erste und eine zweite Visite vorliegt.

Tabelle 25: Darstellung der studienrelevanten krankheitsaktivitätsspezifischen psychischen und physischen Parameter im Einjahres-Follow-up Rheuma-VOR

	Rheuma-VOR Visite 1 (gesamt)	Rheuma-VOR Visite 1 (mit Visite 2)	Rheuma-VOR Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
Gesamt	401	206	206			
DAS28 BSG MW, (SD, Min, Max, N fehlend)	4,60 (1,38, 0,49, 8,49, 17)	4,60 (1,39, 0,49, 8,49, 9)	2,94 (1,12, 0,28, 6,46, 34)	-1,669	-1,898, -1,44	< 0,01*
DAS28 BSG < 2,6 (%, N fehlend)	38 (9,9%, 17)	21 (10,7%, 9)	75 (43,6%, 34)			
DAS28 CRP MW (SD, Min, Max, N fehlend)	4,38 (1,44, 1,06, 8,03, 5)	4,23 (1,39, 1,11, 8,03, 3)	2,67 (1,06, 1,14, 6,1, 16)	-1,554	-1,76, -1,349	< 0,01*
DAS28 CRP < 2,3 (%, N fehlend)	31 (7,8%, 5)	21 (10,3%, 3)	85 (44,7%, 16)			
SDAI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	27,32 (19,35, 0,03, 95,00, 6)	24,41 (15,70, 0,05, 75,08, 3)	10,30 (8,18, 0,06, 49,20, 17)	-13,155	-15,318, -10,992	< 0,01*
SDAI < 3,3 (%, N fehlend)	13 (3,3%, 6)	9 (4,4%, 3)	34 (18,0%, 17)			
RADAI MW (SD, Min, Max, N fehlend)	4,49 (1,94, 0, 9,36, 34)	4,53 (1,97, 0, 9,36, 19)	2,68 (1,67, 0, 7,54, 9)	-1,912	-2,209, -1,615	< 0,01*
FFbH MW (SD, Min, Max, N fehlend)	71,98 (23,70, 0, 100, 4)	72,91 (22,64, 11, 100, 2)	82,52 (17,74, 14, 100, 4)	9,799	7,169, 12,429	< 0,01*

	Rheuma-VOR Visite 1 (gesamt)	Rheuma-VOR Visite 1 (mit Visite 2)	Rheuma-VOR Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
FFbH ≤ 67% (%, N fehlend)	148 (37,3%, 4),	70 (34,3%, 2)	36 (17,8%, 4)			
EQ-5D-3L MW (SD, Min, Max, N fehlend)	0,68 (0,30, -0,2, 1, 13)	0,68 (0,29, 0,02, 1, 7)	0,82 (0,20, 0,09, 1, 9)	0,143	0,1, 0,185	< 0,01*
WHO-5 MW (SD, Min, Max, N fehlend)	45,94 (27,64, 0, 100, 6)	45,47 (27,72, 0, 100, 4)	59,84 (27,17, 0, 100, 2)	14,935	11,229, 18,641	< 0,01*
PHQ-9 MW (SD, Min, Max, N fehlend)	7,77 (5,61, 0, 27, 10)	7,96 (5,88, 0, 27, 5)	5,63 (4,64, 0, 19, 2)	-2,371	-3,047, -1,695	< 0,01*
FACIT-Fatigue MW (SD, Min, Max, N fehlend)	34,12 (11,78, 1,3, 52, 7)	34,43 (11,74, 1,3, 51, 2)	38,32 (9,91, 5, 52, 2)	3,993	2,577, 5,41	< 0,01*
RAID MW (SD, Min, Max, N fehlend)	4,9 (2,41, 0, 10, 10)	4,86 (2,38, 0, 10, 3)	3,05 (2,14, 0, 8,57, 3)	-1,851	-2,183, -1,519	< 0,01*
Anzahl Komorbiditäten MW (SD, Min, Max, N fehlend)	2,37 (2,74, 0, 12, 0)	2,84 (2,20, 0, 12, 0)	3,65 (3,04, 0, 19, 0)	0,81	0,29, 1,34	0,03*

	Rheuma-VOR Visite 1 (gesamt)	Rheuma-VOR Visite 1 (mit Visite 2)	Rheuma-VOR Visite 2	Effekt	KI 95%	p-Wert
Sport (%)						
> 4h pro Woche	28 (7,2%)	13 (6,4%)	21 (10,5%)	0,207	0,051, 0,364	< 0,01*
2-4h pro Woche	61 (15,7%)	30 (14,8%)	30 (14,9%)			
1-2h pro Woche	64 (16,5%)	35 (17,2%)	34 (16,9%)			
< 1h pro Woche	48 (12,3%)	24 (11,8%)	29 (14,4%)			
keine	188 (48,3%)	101 (49,8%)	87 (43,3%)			
N fehlend	12	3	5			
Reha Anzahl wahrgenommen (%, N fehlend)	18 (4,8%, 27)	10 (5,1%, 11)	33 (16,9%, 11)			

* signifikant bei $p < 0,05$

Krankheitsaktivität und Remission

Zur Bewertung und Objektivierung der Krankheitsaktivität wurde der DAS28 BSG und DAS28 CRP sowie der SDAI herangezogen, um unabhängig von der Medikation mit verschiedenen Scores den Einjahresverlauf bewerten zu können.

Bei Visite 1 lagen von 384 Patienten die DAS28 BSG-Werte vor. Im Durchschnitt lagen die Werte bei einer mittleren Krankheitsaktivität bei $4,60 \pm 1,38$. Unter dem remissionsspezifischen Grenzwert mit einer Krankheitsaktivität $< 2,6$ befanden sich bei der Diagnose bereits 38 Patienten (9,9%). Frauen zeigten etwas geringere und statistisch nicht signifikante mediane DAS28 BSG-Werte als Männer (MW $4,50 \pm 1,35/4,75 \pm 1,40$, $t(382) = -1,755$, $p = 0,08$). Betrachtet man nun den Verlauf der maximal möglichen 206 DAS28 BSG-Werte, zeigt das Patientenkollektiv eine mittlere Krankheitsaktivität von $4,60 \pm 1,39$. Zum Zeitpunkt des Follow-ups lag der DAS28 BSG bei $2,94 \pm 1,12$ ($p < 0,01$). Ebenso befanden sich von 172 Patienten, deren Daten von Visite 2 vorlagen, 75 (43,6%) unter dem Referenzwert von 2,6.

Ein ähnliches Bild zeichnete sich bei der Interpretation des DAS28 CRP ab. Der Mittelwert der 396 vorhandenen DAS28 CRP-Scores lag bei $4,38 \pm 1,44$. Zum Zeitpunkt der Diagnose war bereits bei 31 Patienten (7,8%) von einer krankheitsaktivitätsspezifischen Remission auszugehen. Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen Frauen eine statistisch signifikante geringere Krankheitsaktivität auf als Männer (MW $4,21 \pm 1,40/4,63 \pm 1,46$, $t(394) = -2,867$, $p < 0,01$).

Innerhalb der Einjahreskohorte lagen die 203 zur Verfügung stehenden DAS28 CRP-Werte bei $4,23 \pm 1,39$ und zum Zeitpunkt der Visite 2 bei $2,67 \pm 1,06$. Es ist von einer signifikanten Reduktion ($p < 0,01$) der mittleren Krankheitsaktivität auszugehen. Auch wenn der Cut-off der Remission von 2,3 im Mittel verfehlt wurde, lagen 85 Patienten (44,7%) unter diesem Wert.

Bei Hinzunahme des SDAI wiesen innerhalb des berücksichtigten Kollektivs 395 Personen einen durchschnittlichen SDAI von $27,32 \pm 19,35$ auf. Die Krankheitsaktivität ist wie bereits bei den beiden vorherigen Scores als mittel zu bezeichnen, jedoch befanden sich lediglich zehn Personen (3,3%) bei der Diagnose in Remission. Frauen zeigten bei der Diagnose mit einem medianen SDAI von 21,80 signifikant geringere Werte als Männer (25,12), MWU: $z = -2,628$, $p < 0,01$. Im Jahresverlauf ist von einer signifikanten Reduktion ($p < 0,01$) der Krankheitsaktivität von $24,41 \pm 15,70$ auf $10,30 \pm 8,18$ auszugehen. Nach einem Jahr erfüllten 34 (18%) der 189 berücksichtigten Patienten die Remissionskriterien gemäß dem SDAI mit einem Grenzwert von $< 3,3$.

Innerhalb von Rheuma-VOR wurde zusätzlich mithilfe des Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) gezielt die RA-spezifische Krankheitsaktivität erfasst. Von insgesamt 367 Patienten gab es bei der Diagnose einen vollständigen RADAI. Der Median lag bei $4,49 \pm 1,94$ und somit bei der Hälfte der maximal möglichen Aktivitätsbewertung von zehn Punkten. Weibliche Patienten gaben bei Einschluss mit 4,65 Punkten einen höheren medianen RADAI-

Score an als Männer (4,44). Dieser Unterschied zeigte jedoch keine Signifikanz (MWU: $z = -0,489$, $p = 0,625$). Im Längsschnitt reduzierte sich die Krankheitsaktivität von $4,53 \pm 1,97$ auf $2,68 \pm 1,67$. Somit kann von einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität ausgegangen werden ($p < 0,01$).

Funktionsstatus

Der Funktionsstatus wurde innerhalb von Rheuma-VOR mit dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) erfasst. Aufgrund des vergleichbaren Erhebungsschwerpunkts, einer möglichen Transformation des FFbH zum HAQ und des zusätzlichen Dokumentationsaufwands wurde auf die Erfassung mittels HAQ verzichtet.

Die durchschnittliche Funktionskapazität wurde bei der Diagnose aller 397 Patienten auf $71,98 \pm 23,70$ beziffert. Bei Visite 1 wiesen 148 Patienten (37,3%) eine Funktionskapazität von unter 68 auf. Dies entspricht einer mäßigen funktionellen Beeinträchtigung. Bei den 204 bzw. 202 Patienten, deren beiden Visiten vorlagen, verbesserte sich die Funktionskapazität signifikant ($p < 0,01$) von $72,91 \pm 22,64$ auf $82,52 \pm 17,74$.

Nach einem Jahr konnte gemäß dem Mittelwert eine Normalisierung der Funktionskapazität verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 70 Patienten (34,3%) eine unterstützungsbedürftige Funktionskapazität auf. Im Follow-up waren es lediglich noch 36 Patienten (17,8%).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Wohlbefinden, depressive Symptomatik und psychische Erschöpfung

Wie bei ADAPThera lag ein Augenmerk auf der psychischen Gesundheit, die zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Wohlbefinden differenziert.

Einen umfassenden Einblick in die verschiedenen Dimensionen Mobilität, Fähigkeit der Selbstversorgung, Ausübung allgemeiner Tätigkeiten, Vorhandensein von Schmerzen und körperlichen Beschwerden sowie Angst und Niedergeschlagenheit gewährt der EQ-5D-3L. Bei der Diagnose betrug dieser eher mittelmäßige $0,68 \pm 0,30$ bei 388 vorliegenden Rückmeldungen. Innerhalb eines Jahres zeigte der EQ-5D-3L eine signifikant positive Entwicklung von $0,68 \pm 0,29$ auf $0,82 \pm 0,20$ von möglichen 1,00 Scorepunkten ($p < 0,01$).

Das Wohlbefinden zeichnete anhand des WHO-5 eine vergleichbar positive Entwicklung aus. Die 395 vorhandenen Rückmeldungen lagen mit einem durchschnittlichen Wert von $45,94 \pm 27,64$ unter dem DSM-IV Cut-off von 50 Scorepunkten und zeigten einen screeningdiagnostisch auffälligen Depressionsscore. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose und Therapiebeginn stiegen die Werte bei den 201 bzw. 204 vorliegenden Rückmeldungen im Längsschnitt signifikant ($p < 0,01$) von $45,47 \pm 27,72$ auf im Normbereich befindliche $59,84 \pm 27,17$ von 100 Scorepunkten.

Der PHQ-9 lag bei der Diagnose bei mittleren $7,77 \pm 5,61$ Scorepunkten. Dementsprechend ist von einer milden depressiven Symptomatik auszugehen. In der Längsschnittkohorte entwickelte sich der PHQ-9 innerhalb der Kategorie „milde Symptomatik“ positiv von $7,96 \pm 5,88$ auf $5,63 \pm 4,64$ ($p < 0,01$).

Als weiterer Score zur Erfassung der chronischen Erschöpfung diente die FACIT-Fatigue-Scale. Das Fragebogenverfahren ergab den Mittelwert $34,12 \pm 11,78$ von 52 maximal möglichen Punkten. Innerhalb des ersten Jahres nahm die Fatigue bei den 204 Rückmeldungen signifikant ab ($p < 0,01$). Der FACIT-Fatigue stieg von mittleren $34,43 \pm 11,74$ auf $38,32 \pm 9,91$ Scorepunkte und lag damit unter den deutschen und amerikanischen Vergleichswerten (360). Die Schwere ist über beide Visiten als gering einzuschätzen, wobei die klinische Relevanz anhand des Cut-off-Wertes von 39 im Durchschnitt nahezu nicht mehr gegeben ist (365).

Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)

Der RAID als multipler Score ermöglicht es, die mit der Erkrankung einhergehenden Begleiterscheinungen wie Schmerz, Funktionsfähigkeit, Fatigue, körperliches und emotionales Wohlbefinden, Schlafqualität und Bewältigungsfähigkeit zu erfassen. Er bietet die Gelegenheit, eine eigenständige und unabhängige Zusammenfassung der psychischen und physischen Erhebungsschwerpunkte zu erstellen.

Bei Studieneinschluss lagen von 391 Patienten vollständige Angaben zum RAID vor. Mit einem durchschnittlichen Patientenstatus von $4,9 \pm 2,41$ lag er in der Mitte der Bewertungsskala von 0 bis 10. Im Längsschnitt sank der Score um 1,81 Punkte von $4,86 \pm 2,38$ auf $3,05 \pm 2,14$. Dies beschreibt eine signifikante Verbesserung des Patientenstatus ($p < 0,01$).

Komorbiditäten

Zu beiden Zeitpunkten lagen die Rückmeldungen von allen 401 bzw. 206 Patienten vor. Im Durchschnitt litt jeder eingeschlossene Patient an $2,37 \pm 2,74$ Komorbiditäten. Diese nahmen innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs von durchschnittlichen $2,84 \pm 2,20$ Begleiterkrankungen auf $3,65 \pm 3,04$ weitere Erkrankungen zu ($p = 0,03$).

Sportliche Aktivität und adjuvante Therapien

Insgesamt gaben 389 der 401 Patienten bei Visite 1 ihren sportlichen Aktivitätsstatus an.

Zu diesem Zeitpunkt waren 28 Patienten mehr als 4 Stunden je Woche sportlich aktiv, während 61 Probanden zwischen 2 und 4 Stunden wöchentlich Sport betrieben.

Immerhin erfüllten noch 64 Personen in etwa die von der WHO empfohlenen Richtwerte zur sportlichen Aktivität, indem sie 1 bis 2 Stunden sportliche Betätigung in der Woche anführten. Zudem waren 48 Personen weniger als eine Stunde sportlich aktiv und fast die Hälfte aller

Patienten gab an, keiner sportlichen Aktivität nachzugehen. Eine signifikant positive Entwicklung des durchschnittlichen Umfangs der sportlichen Aktivität lässt sich innerhalb des ersten Jahres festhalten ($p < 0,01$).

Während im Längsschnitt bei Visite 1 lediglich 13 Personen einen Sportumfang von mehr als 4 Stunden je Woche angaben, waren es nach einem Jahr immerhin 21 Probanden. Die Anzahl der Patienten, die zwischen 2 und 4 Stunden sportlich aktiv waren, blieb mit 30 Personen konstant. Basierend auf den Angaben der Patienten war bei Visite 2 mit 34 Personen nur ein Patient weniger in der Gruppe der Sporttreibenden mit einem Umfang von 1 bis 2 Stunden als bei Visite 1. Ebenso scheint es, dass bei Visite 2 nunmehr 29 anstatt 24 Personen zumindest bis zu einer Stunde je Woche Sport trieben. Die Anzahl der sportlich Inaktiven reduzierte sich von 101 Probanden (49,8%) bei der Diagnose auf 87 Probanden (43,5%) bei der Visite 2.

Betrachtet man die Anzahl der wahrgenommenen stationären Rehabilitationsmaßnahmen, zeigte sich bei der ersten Visite erwartungsgemäß eine geringe Anzahl von 18 Patienten (4,8%), die unabhängig von der diagnostizierten rheumatischen Erkrankung bereits in der Rehabilitation waren. Im Längsschnitt steigerten sich die vollzogenen rheumabedingten Rehabilitationsaufenthalte von 10 (5,1%) auf 33 Patientenaufenthalte (16,9%).

5.3.7 Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, Beschwerdedauer und Entfernung zum Rheumatologen in Rheuma-VOR

Im Folgenden wird vertiefend der Fokus auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität anhand des DAS28 BSG, des DAS28 CRP, des SDAI und des rein subjektiven RADAI mit der Entfernung zum Rheumatologen, mit der Beschwerdedauer und mit der Zeit der Fax- bzw. App-Anmeldung bis zum Diagnosedatum gelegt.

Mit einem Punktwert von $r = 0,062$ (DAS28 BSG), $r = -0,016$ (DAS28 CRP), $r = -0,017$ (SDAI) und $r = 0,088$ (RADAI) ist der Korrelationskoeffizient der vier Krankheitsaktivitätsscores zur Entfernung als äußerst gering oder nicht vorhanden einzuschätzen. Die Beziehung des DAS28 CRP und des SDAI mit der Entfernung ist negativ. Beim DAS28 BSG und dem RADAI ist der Korrelationskoeffizient positiv. Zu betonen ist jedoch, dass keine der Korrelationen eine statistische Signifikanz aufwies und dementsprechend kein Zusammenhang hergestellt werden kann (siehe Tabelle 26).

Betrachtet man den möglichen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität, der Remission und der Beschwerdedauer, zeigt sich ein anderes Bild. Die Korrelationskoeffizienten weisen einen geringen bzw. schwachen negativen Zusammenhang auf ($r = -0,198$ DAS28 BSG, $r = -0,160$ DAS28 CRP, $r = -0,154$ SDAI und $r = -0,077$ RADAI). Ebenso sind drei Zusammenhänge statistisch signifikant. Demnach scheint eine kürzere Beschwerdedauer mit einer höheren Krankheitsaktivität bei der Diagnose einherzugehen. Nur der RADAI wies die mit einem p-Wert von 0,143 keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 26).

Simultan zeigt sich das Bild bei der Prüfung des Zusammenhangs von Krankheitsaktivität und Wartezeit bis zur Diagnose. Die Korrelation war für den DAS28 BSG, DAS28 CRP und den SDAI signifikant ($p < 0,01$). Anhand des geringen bzw. schwach negativen Korrelationskoeffizienten DAS28 BSG ($r = -0,178$), DAS28 CRP ($r = -0,217$) und SDAI ($r = -0,197$) könnte angenommen werden, dass eine kürzere Zeitspanne vom Faxeingang bis zur Diagnose mit einer höheren Krankheitsaktivität zusammenhängt. Der RADAI hingegen zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,065$ und einem p-Wert von 0,216 keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen der Entfernung, Beschwerdedauer und Krankheitsaktivität in Rheuma-VOR

DAS28 BSG	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	384	0,062	0,228
Beschwerdedauer	376	-0,198	< 0,01*
Wartezeit: Fax/App bis Rh-Termin	384	-0,178	< 0,01*

DAS28 CRP	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	396	-0,016	0,744
Beschwerdedauer	387	-0,160	< 0,01*
Wartezeit: Fax/App bis Rh-Termin	396	-0,217	< 0,01*

SDAI	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	395	-0,017	0,734
Beschwerdedauer	386	-0,154	< 0,01*
Wartezeit: Fax/App bis Rh-Termin	395	-0,197	< 0,01*

RADAI	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	367	0,088	0,090
Beschwerdedauer	359	-0,077	0,143
Wartezeit: Fax/App bis Rh-Termin	367	-0,065	0,216

* signifikant bei $p < 0,05$

Weiterführend wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Beschwerdedauer respektive der Zeit von der Anmeldung bis zur Diagnose und der Entfernung zum Rheumatologen geprüft. Bei beiden Prüfungen lag der Korrelationskoeffizient, wie in Tabelle 27 zu sehen ist, mit 0,067 bzw. 0,068 nahe der 0 und zeigte keine statistische Signifikanz auf.

Es ist davon auszugehen, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen einer längeren Beschwerdedauer oder einer längeren Zeitdauer von der Anmeldung bis zur Diagnose und einem weiteren Anreiseweg zum Rheumatologen besteht.

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen der Entfernung und Beschwerdedauer in Rheuma-VOR

Beschwerdedauer	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	392	0,067	0,185

Wartezeit: Fax/App bis Rh-Termin	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Entfernung	401	0,068	0,171

* signifikant bei $p < 0,05$

5.3.8 Exkurs: Rheuma-VOR-App, Rheuma-Bustour und Telemedizinische Sprechstunde

Betrachtet man die Ansatzpunkte und umgesetzten Maßnahmen innerhalb von Rheuma-VOR differenzierter, wird ersichtlich, dass die Studie eine Optimierung der Versorgungsstrukturen auf den verschiedensten Ebenen anstrebt, um den in den vorgegangenen Kapiteln dargestellten Herausforderungen zu begegnen.

Hierzu gehören Koordinationszentren und Sichtungssprechstunden, aber auch dezentrale Maßnahmen wie App-Anwendungen, die Rheuma-Bustour und die Videosprechstunden.

Im folgenden Exkurs werden die für Rheinland-Pfalz relevanten Ansätze zur Versorgungssituation der RA beschrieben.

5.3.8.1 Die Rheuma-VOR-App

Ein zentrales Element von Rheuma-VOR ist die Entwicklung einer App für mobile Endgeräte als Alternative zu den Verdachtsanfragen per Fax durch die Primärversorger, um die zuweisenden Ärzte beim Erstellen einer Verdachtsdiagnose zu unterstützen.

Mithilfe des mehrstufigen Delphi-Verfahrens wurden 17 Fragen gemäß der bereits erwähnten Ablaufstrukturen und Screeningbogen in Anlehnung an die ACR/EULAR-Kriterien (RA), die CASPAR-Kriterien (PsA) und die ASAS-Klassifikationskriterien (axSpA) für ein Differenzialscreening der drei Erkrankungen identifiziert, wobei vier Fragen auf Laborparameter abzielen. Hierbei dient die erste Frage der Kontrolle, damit eine Erstdiagnose gewährleistet werden kann (83, 93, 286, 304, 307, 308, 320, 322, 323, 373).

Folgende 17 Fragen kristallisierten sich als relevant heraus:

1. Ist bei Ihnen jemals eine Rheuma-Erkrankung festgestellt worden?
2. Haben Sie seit mindestens 6 Wochen > 2 geschwollene und schmerzhaft Gelenke?
3. Haben Sie seit mindestens 6 Wochen Rückenschmerzen?
4. Ist Ihr CCP-Wert erhöht?
5. Ist Ihr Rheumafaktor-Wert erhöht?
6. Ist bei Ihnen das Merkmal HLA-B27 positiv?
7. Ist Ihr BSG- und/oder CRP-Wert erhöht?
8. Sind die schmerzhaften Gelenke nach dem Aufstehen länger als 30 Minuten steif?
9. Sind die betroffenen Gelenke auf beide Körperseiten verteilt?
10. Leiden Sie unter schmerzhaft geschwollenen Wurstfingern bzw. Wurstzehen?
11. Leiden Sie oder haben Sie jemals unter einer bestätigten Psoriasis gelitten?
12. Gibt es in Ihrer nahen Verwandtschaft Rheumaerkrankungen oder Psoriasis?
13. Leiden oder haben Sie jemals unter Sehnenschwellungen bzw. Sehnenschmerzen an Fuß, Knie oder Hüfte gelitten?
14. Wachen Sie nachts wegen Rückenschmerzen auf und nehmen Ihre Schmerzen bei Bewegung ab?
15. Waren Sie zu Beginn der Beschwerden jünger als 50 Jahre?
16. Leiden Sie bzw. haben Sie in den letzten Jahren unter schmerzhaften, tränenden und roten Augen gelitten?
17. Leiden Sie unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)?

Vom medizinischen Fachpersonal werden diese 17 Fragen dem Patienten vorgelesen und bieten die Antwortmöglichkeiten „JA“, „NEIN“ und „WEISS NICHT“. Das Beantworten der Fragen benötigt ungefähr vier Minuten. Die Verdachtsdiagnosen basieren auf einem kumulierten Score. Einige Fragen sind als selektive Schlüsselfragen angelegt, sodass eine mögliche Diagnose bereits nach einzelnen respektive wenigen Fragen ausgeschlossen oder bestätigt werden kann.

Innerhalb von Rheuma-VOR hat die Screening-App mehrere Schnittpunkte. Die Validierung der App prüft, ob die Detektionsrate der drei rheumatischen Erkrankungen mithilfe der Screening-App erhöht werden kann. Dies erfolgt auf Basis der fachärztlichen Ersteinschätzung ohne Labor während der 15-minütigen Sichtungssprechstunde. Im Anschluss erfolgt ein Abgleich mit der finalen rheumatologischen Diagnose. Im 24-monatigen Erhebungszeitraum von November 2018 bis Oktober 2020 wurde die App bei Patienten in der Sichtungssprechstunde im Rheumazentrum Bad Kreuznach und an der Universitätsmedizin Mainz eingesetzt. Zusätzlich erfolgt ein Abgleich mit den appbasierten Screeningfragen der

Rheuma-Bustour 2019, da es sich bei den Befragten im Gegensatz zu der Befragung während der Screeningsprechstunde um eine nicht vorselektierte Kohorte handelt (286, 320, 322, 323, 373). Durch den zweistufigen Validierungsaufbau wurde die App sowohl in einer nicht vorselektierten als auch in einer vorselektierten Kohorte durchgeführt und validiert. Abbildung 27 gibt einen Einblick in die App-Visualisierung und in die App-Inhalte.



Abbildung 27: Darstellung der App-Visualisierung und der Inhalte der Rheuma-VOR-App

In der rheinland-pfälzischen Sichtungssprechstunde wurden die App-Fragen von der Rheumatologischen Fachassistenz in Bad Kreuznach und in der Universitätsmedizin Mainz an 815 Patienten gestellt. 268 Personen waren männlich und 547 Personen weiblich. Das Durchschnittsalter betrug bei $54,1 \pm 14,5$ Jahren. Unabhängig vom Erkrankungsbild lag die Sensitivität bei 0,90, während die Spezifität 0,19 betrug. Der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert lagen bei 0,56 respektive 0,36. Der falsch positive Wert lag bei 0,38 und der falsch negative Wert betrug 0,05. Berücksichtigt man das Maß der Übereinstimmung (Cohens Kappa, κ) der App-Ergebnisse mit der rheumatologischen Ersteinschätzung ohne Labor, lag diese bei der RA bei $\kappa = 0,337$, der PsA bei $\kappa = 0,179$ und der axSpA bei $\kappa = 0,225$. Der p-Wert lag jeweils bei $p < 0,01$. Das Cohens Kappa wurde zusätzlich bei den drei Erkrankungsbildern für die Sichtungssprechstunde, die Faxanmeldungen und die App-Ergebnisse bestimmt. Die Übereinstimmung von Sichtungssprechstunde und Faxanmeldung lag für die RA bei $\kappa = 0,279$, für die PsA bei $\kappa = 0,486$ und für die axSpA bei $\kappa = 0,427$. Die im Verhältnis besseren Werte bei den PsA-Faxanmeldungen lassen sich möglicherweise auf die Berücksichtigung des EARP- und PEST-Fragebogens zurückführen. Der p-Wert lag jeweils bei $p < 0,01$. Betrachtet man im nächsten Schritt die Übereinstimmungen der App-Ergebnisse und der Faxanmeldungen, betrug diese für die RA $\kappa = 0,214$, für die PsA $\kappa = 0,170$ und für die axSpA $\kappa = 0,198$. Der p-Wert lag jeweils bei $p < 0,01$.

Zusammenfassend wurden innerhalb der 815 Patienten, die per App befragt wurden, 96 RA-, 77 PsA- und 33 axSpA-Diagnosen. Berücksichtigt man die Laborparameter wurden in der Gruppe, bei der keine Laborparameter vorlagen (N = 403), insgesamt 305 Diagnosen per App gestellt und 98 Diagnosen vom Rheumatologen bestätigt. Innerhalb der Gruppe mit vorliegende Laborparameter (N = 412) wurden 304 Verdachtsdiagnosen per App gestellt, wovon 108 Diagnosen durch den Rheumatologen bestätigt wurden. Bei der ungefilterten Kohorte der Rheuma-Bustour 2019 (N = 730) lag die Sensitivität bei 0,82, und die Spezifität betrug 0,31. Der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert lagen bei 0,18 respektive 0,10. Der falsch positive Wert wurde mit 0,58 und der falsch negative Wert mit 0,03 bestimmt. Die folgende Abbildung 28 ermöglicht einen zusammenfassenden Überblick über die verschiedenen Einsatzebenen der App im Zuge der Validierung.

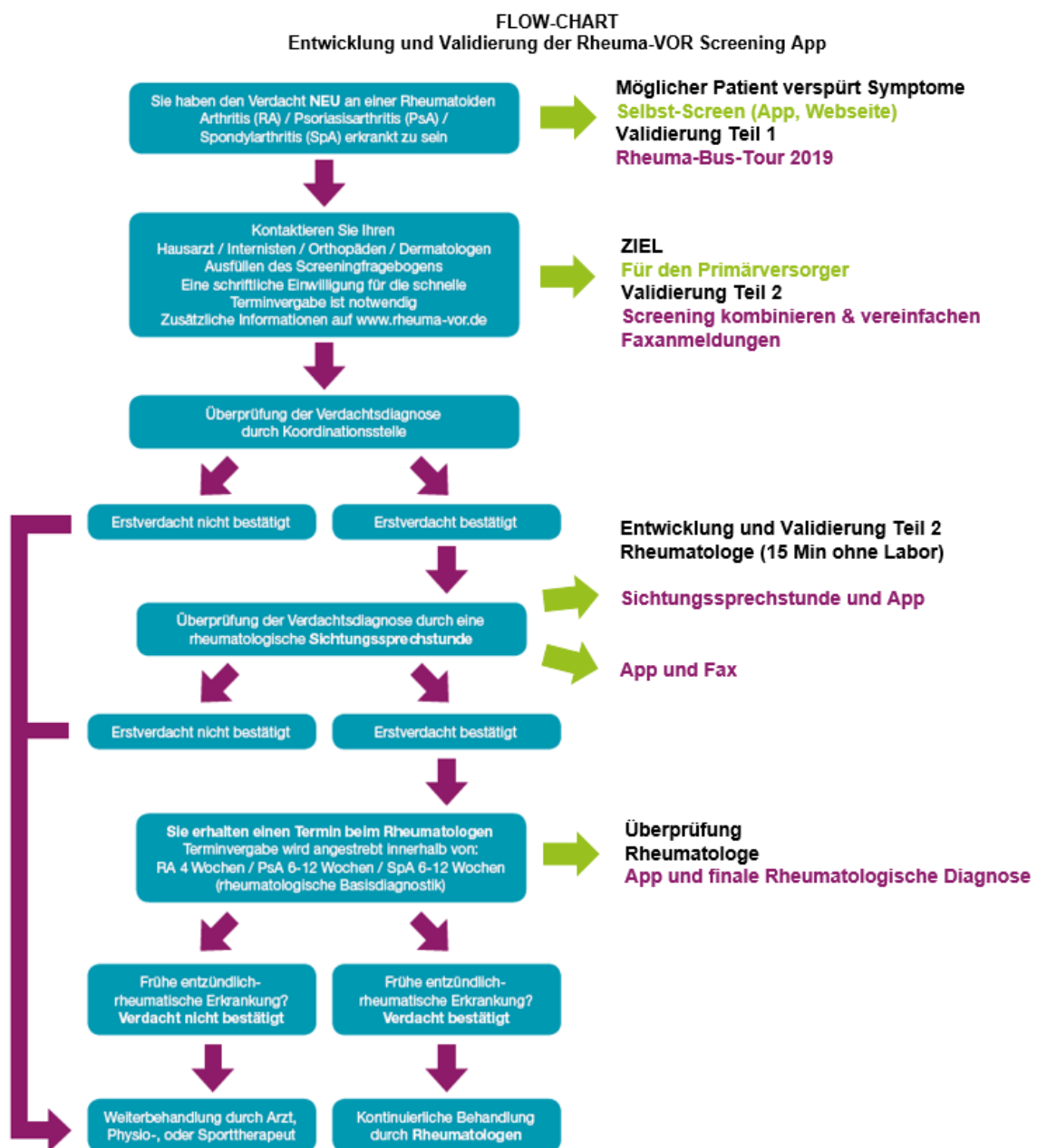


Abbildung 28: Entwicklung und Validierungsaufbau der Rheuma-VOR-App

5.3.8.2 Rheuma-Bustour

Die Darstellung der Rheuma-Bustour bezieht sich auf die Jahre 2018/2019 und auf alle eingebundenen Bundesländer. Aufgrund der Erhebungs- und Auswertungsstruktur kann bis zur Ebene der rheumatologischen Abklärung und deren Einschluss in Rheuma-VOR nicht zwischen den einzelnen Bundesländern differenziert werden. Die folgende Tabelle 28 und Abbildung 29 geben einen Überblick über die jeweiligen Standorte der Rheuma-Bustour in den Jahren 2018 und 2019. Aufgrund der politischen Relevanz wurden die jeweiligen Landeshauptstädte bei jeder Bustour berücksichtigt. Ebenso besuchten die Busse jedes Jahr die rheumatologisch unterversorgten Gebiete im Westerwald und in Ostfriesland bzw. im Landkreis Friesland.

Tabelle 28: Stationen der Rheuma-Bustour 2018 und 2019 in Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen

Rheinland-Pfalz/Saarland		Niedersachsen	
2018	2019	2018	2019
Mainz	Mainz	Hannover	Hannover
Ludwigshafen	Pirmasens	Jever	Buxtehude
Saarbrücken	Saarbrücken	Varel	Varel
Trier	Bitburg	Bremervörde	Aurich
Bad Marienberg	Bad Marienberg	Celle	Meppen

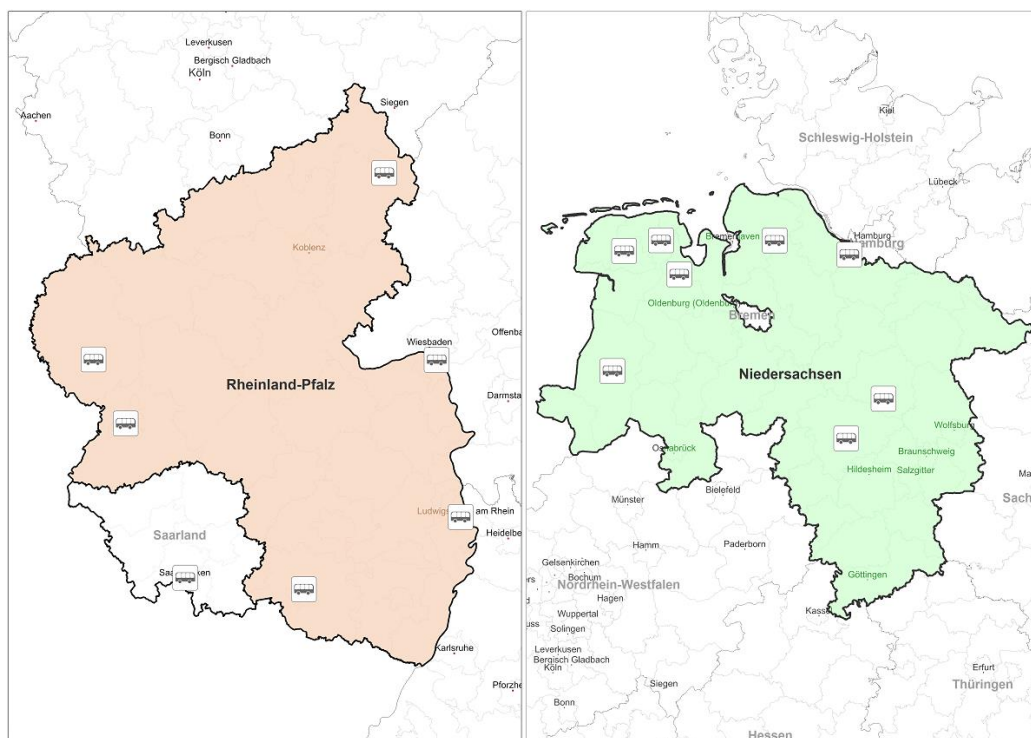


Abbildung 29: Überblick über die Ortschaften und Städte der Bustouren 2018 und 2019

Bei jeder Rheuma-Bustour führten die Verantwortlichen eine zusätzliche, eigenständige Querschnittsanalyse durch. Im Jahr 2018 wurde zudem von 853 Personen ein Fragebogen zur Frühsymptomatik, zur Soziodemografie, zur körperlichen Aktivität (Habitual Physical Activity Index), zum Funktionsstatus (FFbH), zur depressiven Symptomatik (PHQ-9) und zum Wohlbefinden (WHO-5) beantwortet. Insgesamt 58 Personen wurden rheumatologisch nachuntersucht, wobei 16 Diagnosen gestellt wurden (286, 310). Der Fragebogen von 2019 enthielt die gleichen 17 Screeningfragen der Rheuma-VOR-App, ergänzt mit Fragen zur persönlichen Versorgungssituation und zur Delegation ärztlicher Leistungen. Während der Bustour wurden 730 Fragebögen ausgefüllt. Von 114 Patienten, die im Rheuma-VOR-Netzwerk gesehen wurden, widerriefen 15 die Einwilligung, sodass 99 Patienten rheumatologisch visitiert wurden. Letztlich konnten 17 Diagnosen gestellt werden (286, 311). In beiden Jahren wurde im Rahmen der Rheuma-Bustour 1583 Fragebogen ausgefüllt. Bei 157 Patienten wurde der Verdacht, an einer der drei Zielerkrankungen zu leiden, bestätigt, sodass sie dem Netzwerk zur Diagnostik zugeführt wurden. Final bestätigten sich 33 Diagnosen. Auf die RA entfielen in den zwei Jahren 84 Verdachtsfälle, wovon in Rheinland-Pfalz 27 RA-Verdachtsdiagnosen und 10 bestätigte Diagnosen registriert wurden. Abbildung 30 beschreibt den Ablauf am Rheuma-Bus.

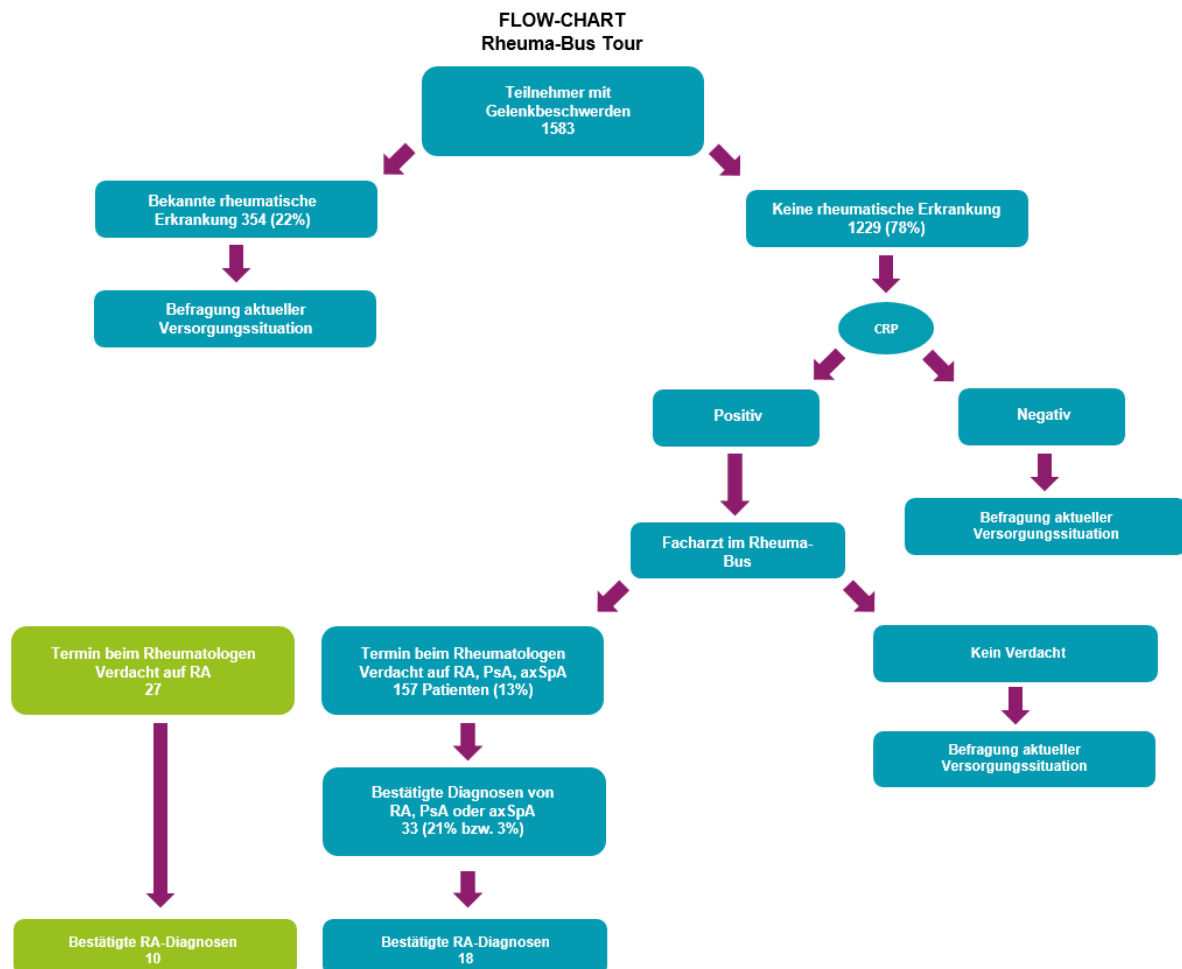


Abbildung 30: Ablaufplan der Befragungen während der Rheuma-Bustour

5.3.8.3 Telemedizinische Sprechstunde

Der Ansatz der „Telerheumakonferenz“, eine Patientenbetreuung im Livebildformat mit Face-to-Face Interaktion, bietet einen zusätzlichen Ansatzpunkt, um die ärztliche Versorgungssituation im ländlichen Raum zu verbessern. In Zusammenarbeit mit einer Praxis für Allgemeinmedizin im Westerwald konnte ab Januar 2019 eine monatliche Videosprechstunde mit der Patientus-Video-Software eingeführt werden. Die Ärzte für Allgemeinmedizin der kooperierenden Praxis wurden jeweils zwei Tage im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und vor Ort in der Gemeinschaftspraxis in den grundlegenden Untersuchungsmethoden geschult. Die dem Koordinationszentrum Rheinland-Pfalz gemeldeten Patienten aus der Westerwaldregion sowie die Patienten der Rheuma-Bustour 2019 aus Bad Marienberg wurden zu einer 30- bis 45-minütigen Telerheumasprechstunde in die Gemeinschaftspraxis eingeladen.

In der Pilotphase von Januar 2019 bis Dezember 2020 wurden 44 Patienten rheumatologisch gemeinsam von den Kollegen vor Ort und dem per Video zugeschalteten Facharzt für Rheumatologie des Koordinationszentrums betreut und in die Regelversorgung überführt. Die Praxis wurde in die Liste der niedergelassenen Rheumatologen aufgenommen. Bei Komplikationen und Therapieversagen bestand jederzeit die Möglichkeit zu einer Abstimmung mit dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz.

5.4 Zusammenfassende Gegenüberstellung der relevantesten Parameter bei Einschluss in ADAPThERA und Rheuma-VOR

Die nachfolgende Tabelle 29 ermöglicht einen Überblick über die wichtigsten Parameter der ADAPThERA- und Rheuma-VOR-Kohorte bei Studieneinschluss.

Resümiert man das erste Behandlungsjahr nach der Diagnose, verzeichneten erfreulicherweise alle überprüften Parameter wie die Krankheitsaktivität und die Remission, die Auswirkungen der RA-Erkrankung, der Funktionsstatus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die chronische Erschöpfung, das Wohlbefinden und das sportliche Aktivitätsniveau eine positive Entwicklung. Lediglich die Zunahme der depressiven Symptomatik innerhalb von ADAPThERA und die Zunahme des BMI und der Komorbiditäten ist als negative Entwicklung zu verzeichnen, obgleich auch diese Steigerungen in der klinischen Relevanz marginal sind.

Tabelle 29: Zusammenfassende Gegenüberstellung der relevanten Parameter

	ADAPTERA	Rheuma-VOR
Anmeldungen	1338, davon 1045 nachvollziehbar	1959
Eingeschlossene Patienten (N)	454 (33,9%)	401 (20,5%)
Rheumatologen- und stationäre Einschlüsse (N)	227 (50,0%)	47 (11,7%)
Verworfenne Diagnosen vor dem Rheumatologentermin (N)	238 (22,8%)	906 (47,6%)
Beschwerdedauer bis zum Rheumatologentermin in Jahren Md, (MW ± SD)	0,25, (0,46 ± 0,74)	0,42, (1,31 ± 3,58)
Beschwerdedauer unter einem Jahr (N)	223 (95,7%)	313 (79,8%)
Beschwerdedauer unter drei Monaten (N)	121 (51,9%)	148 (37,8%)
Beschwerdedauer unter 6 Wochen (N)	53 (22,7%)	39 (9,9%)
Fax-, Appanmeldung bis zum Rheumatologentermin in Tagen Md, (MW ± SD)	20, (23,89 ± 18,18)	31, (37,78 ± 33,60)
Zeit bis zur Sichtungssprechstunde in Tagen Md, (MW ± SD)	n/a	12, (15,72 ± 13,09)
Entfernung zum Rheumatologen in km Md, (MW ± SD)	35, (42,84 ± 35,93)	35, (43,38 ± 36,20)
Anteil Meldungen Wohnortgröße bis 20 000 Einwohner	68,3%	72,1%
DAS28 BSG bei Diagnose (MW ± SD)	4,36 ± 1,36	4,60 ± 1,38
DAS28 BSG (< 2,6) Remission nach einem Jahr (N)	82 (58,2%)	75 (43,6%)
DAS28 CRP bei Diagnose (MW ± SD)	3,59 ± 1,19	4,38 ± 1,44
DAS28 CRP (< 2,3) Remission nach einem Jahr (N)	104 (73,2%)	85 (44,7%)
SDAI bei Diagnose (MW ± SD)	21,84 ± 14,07	27,32 ± 19,35
SDAI (< 3,3) Remission nach einem Jahr (N)	56 (40,3%)	34 (18,0%)
Funktionsstatus bei Diagnose (FFbH) (MW ± SD)	71,98 ± 23,70	73,10 ± 19,70

6. Diskussion

Innerhalb der letzten Dekade stellen ADAPThERA und Rheuma-VOR die beiden umfangreichsten Konzepte zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgung in Deutschland dar. Ihr Alleinstellungsmerkmal ist die strukturierte und umfangreiche Datenerhebung inklusive der prospektiv geplanten wissenschaftlichen Begleitung. Die Besonderheit hierbei ist der ersichtliche zweistufige Ausbau von ADAPThERA zu Rheuma-VOR. Es war möglich, vorläufige Ergebnisse und Herausforderungen von ADAPThERA bereits bei der Antragsstellung beim Innovationsfonds des G-BA „Neue Versorgungsformen“ zu berücksichtigen. Im Zuge von Rheuma-VOR wurde die Überführung und der Ausbau des Erkrankungsbilds der RA in Rheinland-Pfalz mit Ergänzung der PsA und axSpA in den Bundesländern Berlin, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz und Saarland erfolgreich bewerkstelligt. Die teilnehmenden Bundesländer unterscheiden sich hierbei in der Größe, der Einwohnerzahl und der Differenzierung zwischen einem Flächenland und einem Stadtstaat erheblich. Zusammengefasst kann mit einer Einwohnerzahl von 20% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland und einer rheumatologischen Teilnehmerquote von ca. 10%, durchaus von einer grundsätzlichen Repräsentativität ausgegangen werden.

Die Datenerhebung in beiden Netzwerkstudien ist äußerst facetten- und umfangreich. Die ADAPThERA-Daten von 2012 bis zum Übergang zu Rheuma-VOR Mitte 2017 wurden auf Basis eines finalen Exports und mit weiteren Dateien im Mai 2020 zusammengefügt und vollständig aufgearbeitet. Während die gewonnenen Daten aus den Verdachtsanmeldungen und der Triage nahezu unverändert blieben, konnte die berücksichtigte Kohorte der 143 eingeschlossenen Patienten in der Publikation von 2019 auf 317 Patienten in dieser Arbeit erweitert werden. Ebenso konnte eine Ausweitung des Nachverfolgungszeitraums von 24 auf 66 Monate mit bis zu 37 Patienten, die eine sukzessive Jahresvisite nach vier Jahren (5 Visiten) aufwiesen, erreicht werden (290).

In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf dem triagebasierten Einschlussprozess inklusive der berücksichtigten Warte- und Beschwerdezeiten sowie der geografischen Verortung. Unter dem Aspekt der Klinik wurden der Krankheitsaktivitäts- bzw. der Remissionsstatus und der Funktionsstatus innerhalb des ersten Jahres und im Exkurs bei ADAPThERA der Krankheitsaktivitäts- bzw. der Remissionsstatus nach vier Jahren beleuchtet.

Aufgrund des Anspruchs der vollständigen inhaltlichen Darstellung von ADAPThERA und Rheuma-VOR wird im Ergebnisteil ein Überblick über die gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzüglich des Wohlbefindens, der depressiven Symptomatik, der psychischen Erschöpfung, der Krankheitslast und der adjuvanten Therapieansätze gegeben. Hierbei ist in beiden Netzwerkstudien bei nahezu allen erhobenen psychischen, physischen und erkrankungsspezifischen Parametern eine positive Entwicklung über das eine Jahr hinweg zu konstatieren. Des Weiteren wurden die Substudien innerhalb von Rheuma-VOR unter

Berücksichtigung der RA vorgestellt und die Kernergebnisse beschrieben. Diese Darstellung dient dem Zweck der zusätzlichen Informationsvermittlung über beide Studienkohorten und ist nicht Bestandteil der Diskussion. Im Folgenden werden die Inhalte und Ergebnisse von ADAPTERA und Rheuma-VOR sowohl miteinander als auch mit der Literatur abgeglichen und diskutiert.

6.1 Epidemiologische und demografische Verortung von ADAPTERA und Rheuma-VOR

Mit einer über fünfjährigen Laufzeit bei ADAPTERA und dreieinhalb Jahren bei Rheuma-VOR wurden ungefähr neun Jahre rheumatologischer Versorgungsforschung mit dem Fokus auf die RA in zwei Netzwerkstudien abgebildet. Somit entsprechen die singulären bzw. aufsummierten Laufzeiten in etwa den großen relevanten frühen RA-Kohortenstudien aus Europa und Nordamerika. Die Anzahl der an ADAPTERA und Rheuma-VOR teilnehmenden Praxen entsprach mit 12 bzw. 16 Zentren und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten unabhängig von der Laufzeit in etwa den bisher publizierten Daten. Lediglich die CAPEA-Studie des DRFZs und die Daten von Stack et al. aus dem Vereinigten Königreich waren mit 34 bzw. 89 Zentren quantitativ deutlich größer (224-239, 241-243). Innerhalb von ADAPTERA wurden 454 RA-Diagnosen gestellt, wovon 317 Datensätze zum Diagnosezeitpunkt aufgearbeitet werden konnten. Bei Rheuma-VOR wurden in einem deutlich kürzeren Zeitraum 401 Patienten erfasst. Hiervon waren in den beiden Studien jeweils 70% bzw. 60% weiblich. Im Unterschied zur Literatur war die weibliche Erkrankungsquote gegenüber Männern ungefähr doppelt anstatt dreimal so hoch (3, 9, 11, 17). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose lag in ADAPTERA bei $55,40 \pm 14,35$ und in Rheuma-VOR bei $60,49 \pm 13,96$ Jahren. Dies entspricht weitgehend den Angaben der Literatur, wobei anzumerken ist, dass bei ADAPTERA das Diagnosealter fünf Jahre unter dem von Rheuma-VOR liegt (3, 10, 11, 16, 18, 23). Damit einher geht auch der höhere Anteil an bereits verrenteten Personen bei der Diagnose mit 41,6% in Rheuma-VOR gegenüber 31,3% in ADAPTERA. Gegenüber Visite 2 besteht mit einem leichten Rückgang bei Rheuma-VOR auf 40,5% und einem minimalen Anstieg des Anteils der Berentung auf 32,5% bei ADAPTERA kein nennenswerter Unterschied.

Vergleicht man die Altersstruktur der eingeschlossenen Patienten mit der Zusammensetzung bereits publizierter Studien, liegt ADAPTERA im mittleren und Rheuma-VOR am oberen Altersende der Spanne von $48,1 \pm 12,5$ Jahren der französischen ESPOIR-Studie und 60 ± 16 Jahren der finnischen RA-Frühkohorte (224-244). Im Gegensatz zu den Angaben in der Grundlagenliteratur mit 65 bis 80% weisen sowohl ADAPTERA als auch Rheuma-VOR einen geringeren Anteil an RF-positiven Patienten auf (49,8% und 43,9%) (17, 98). Auch innerhalb der Studien an Personen mit früher RA reicht der Anteil der RF-positiven Patienten von 45,8%

bei ESPOIR bis zu 72% bei der SERA-Kohorte (237-244). Die RF-positiven Patienten der Vergleichsliteratur pegeln sich bei durchschnittlich 60% ein und liegen somit über den in ADAPThERA und Rheuma-VOR beschriebenen Anteilen (224-239, 241-243). Die Anteile an Patienten mit einer ACPA-positiven RA (56,8% und 42,6%) entsprechen weitgehend den Angaben der Literatur mit 40 bis 60%, obwohl sie eher am unteren Ende der Prävalenz zu verorten sind (100). Gleicht man den ACPA-Status mit den Studien der RA-Frühkohorten ab, liegt dieser zwischen der ESPOIR-Kohorte mit knapp 40% und 61% bei der SERA-Kohorte (237-244).

Fokussiert man sich auf den BMI, gibt das Statistische Landesamt Rheinland-Pfalz für das Jahr 2013 einen durchschnittlichen BMI von 26,0 an. Sowohl in ADAPThERA als auch in Rheuma-VOR lag der BMI mit $27,23 \pm 5,21$ respektive $27,95 \pm 5,26$ im Bereich des Übergewichts und deutlich über dem Landesdurchschnitt (374). Während bei ADAPThERA der Anteil der Raucher bei der Diagnose mit 15,8% deutlich unter dem Landesdurchschnitt von 23,9% aus dem Jahr 2013 lag, ragt der Anteil der Raucher bei Rheuma-VOR mit 27,4% etwas darüber (374). Erfreulicherweise sank der ohnehin schon niedrige Raucheranteil bei ADAPThERA weiter auf 9,6% nach einem Jahr. Auch innerhalb des ersten Jahres von Rheuma-VOR nahm der Anteil der Raucher ab, jedoch entspricht die Quote mit 23,9% noch immer dem Landesdurchschnitt.

Die Wohnsituation wurde nur innerhalb von Rheuma-VOR strukturiert erfasst. Ein direkter Abgleich mit den rheinland-pfälzischen Daten war leider nicht möglich. Der Anteil der Alleinlebenden in Rheuma-VOR liegt bei 22,4%, während der Großteil mit dem Partner (63,6%) respektive Kindern (24,9%) zusammenwohnt. In Rheinland-Pfalz leben 35,7% der Einwohner in einem Zweipersonenhaushalt und 37,1% allein (374). Zu begründen ist dies mit der Altersstruktur, da die Kinder schon ausgezogen sein könnten und mit 60 Jahren das Hauptalter des Alleinwohnens überschritten ist. Zudem wurde nicht klar abgegrenzt, dass Mehrfachnennungen beispielsweise mit Partner und Kind ausgeschlossen wurden. Diese Anteile änderten sich nicht grundlegend über das Studienjahr hinweg. Lediglich eine Person gab an, nach einem Jahr Erkrankung in einer betreuten Wohneinrichtung zu leben.

Die generelle Inzidenz liegt beim weiblichen Geschlecht zwischen 0,1 bis 0,6‰, während sie bei Männern 0,1 bis 0,3‰ beträgt. Geschlechterübergreifend kann von einer Inzidenz von 0,1 bis 0,5‰ der Erwachsenenbevölkerung ausgegangen werden (3, 10, 16-18, 23, 360). Betrachtet man die Inzidenzen und die Geschlechterverteilungen bei ADAPThERA und Rheuma-VOR, wird für die Diskussion eine Inzidenz von 0,3‰ angenommen. Bezieht man die Inzidenz auf die 4,1 Millionen Einwohner bzw. die ca. 3,4 Millionen Volljährigen in Rheinland-Pfalz, zeichnet sich ab, dass etwa 8 bis 11% der Neuerkrankten in ADAPThERA und Rheuma-VOR identifiziert wurden (375). Während im Zuge von ADAPThERA das allmähliche Bekanntwerden des Netzwerks bei den Primärversorgern in den Anfängen als Begründung

genannt werden kann, ist diese spätestens seit Rheuma-VOR nicht mehr plausibel, obwohl die Veranstaltungen für die Primärversorger deutlich abgenommen und nicht zuletzt in der SARS-CoV-2-Pandemie seit Februar 2020 eingestellt wurden.

Ein weiterer nicht erfasster Ansatzpunkt, der eine epidemiologische Begründung liefern könnte, ist der Ballungsraum Rhein-Main-Neckar. Die lediglich 66 Verdachtszuweisungen, die im Rahmen von ADAPThERA und Rheuma-VOR aus den umliegenden Bundesländern verzeichnet wurden, lassen keine Rückschlüsse auf einen bundeslandübergreifenden Patientenstrom zu. Vielmehr ist aufgrund der hohen Anzahl an Großstädten mit über 150 000 bis zu 750 000 Einwohnern wie Darmstadt, Heidelberg, Mannheim, Wiesbaden, Karlsruhe, Bonn und Frankfurt in der Grenzregion zu Rheinland-Pfalz und dem bekannten Stadt-Land-Gefälle davon auszugehen, dass ein nicht irrelevanter Anteil an Patienten dort versorgt wird. Die Daten der Barmer Ersatzkasse und des DRFZs bestätigen, dass ungefähr 60% der RA-Diagnosen durch einen Rheumatologen gestellt und nur ca. 68% der Patienten rheumatologisch betreut werden (9, 22, 257). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass 40% der RA-Diagnosen bzw. ein Drittel der Betreuungsleistung von anderen Fachärzten bewerkstelligt und dementsprechend nicht dem Versorgungsnetzwerk zugeführt wurden.

Als ein weiterer relevanter Punkt ist die Akzeptanz des Netzwerks bei den zuweisenden Ärzten und vor allem bei den beteiligten Rheumatologen zu beleuchten. Im Vergleich zu den an ADAPThERA und Rheuma-VOR teilnehmenden rheumatologischen Spezialisten und deren Anzahl gestellter Diagnosen zeigt sich, dass mit der nicht weitergeführten Fortsetzung von Rheuma-VOR durch die internistischen Rheumatologen aus Kaiserslautern, Koblenz und Trier mit jeweils 100 überprüften Verdachtsdiagnosen die Versorgungssituation nur unzureichend mit den alternativ teilnehmenden Ärzten und den großen Zentren in Bad Kreuznach und Mainz kompensiert werden konnte.

Die Begründung für eine Nichtteilnahme an ADAPThERA und Rheuma-VOR wurde nicht strukturiert erfasst, jedoch wurden meist kapazitive Gründe angeführt. Dies ist insofern plausibel, als Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis dauerhaft quartalsweise betreut werden müssen. Des Weiteren sind regionenübergreifende Zusammenschlüsse mit einem eigenen Netzwerk und die Nähe zu kooperierenden Kliniken als Gründe für eine Nichtteilnahme möglich. Vermutlich wurde ein weiterer Teil rheumatologischer Patienten mit Erstdiagnose in alternativen Strukturen untergebracht. Dieser Ansatz lässt sich vorwiegend bei ADAPThERA aufführen, da 50% der Patienten nicht über das Netzwerk zugewiesen wurden, sondern die Diagnose von den Rheumatologen mitgeteilt wurde. Bei Rheuma-VOR waren es lediglich knapp 12%. In den Abbildungen 12 und 25 ist ersichtlich, dass die niedergelassenen Ärzte über ein regionales Einzugsgebiet und daher über eine Zuweisungsstruktur verfügen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass sich neben

ADAPThERA und Rheuma-VOR als übergeordnete Strukturen bereits regionale und unter Studienaspekten parallele Zuweisungssysteme etabliert haben.

Trotz der zusätzlichen Vergütung ist der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Praxen sehr hoch. Daher wurde dieser bereits in Rheuma-VOR von einer quartalsweisen auf eine jährliche Dokumentation reduziert. Jedoch wurde unabhängig von der kapazitiven Auslastung der Praxis auch der zeitliche Dokumentationsumfang als Grund für eine Nichtteilnahme bzw. Nichtfortsetzung genannt, da diese Dokumentationsleistung im Praxisalltag nicht gewährleistet werden kann und folglich im Anschluss an die Sprechstundenzeiten erbracht werden muss.

Während in ADAPThERA die technischen Voraussetzungen, Umsetzungen und Unterstützungen aufgrund der Nutzung des Tablets zur Dokumentation kritisiert wurden, klangen diese in Rheuma-VOR aufgrund der Rückkehr zur papierhaften Dokumentation für Arzt und Patient vollständig ab. Zusammengefasst kann nicht geschlussfolgert werden, wie hoch der Anteil der in den Netzwerken versorgten Patienten am Gesamtanteil der diagnostizierten Patienten im Studienzeitraum in Rheinland-Pfalz ist.

6.2 Triage innerhalb und zwischen ADAPThERA und Rheuma-VOR

Bevor die Inhalte von ADAPThERA und Rheuma-VOR diskutiert werden, ist herauszustellen, dass ADAPThERA faktisch der Vorgänger von Rheuma-VOR ist. Dieser Aspekt ist primär in Rheinland-Pfalz relevant, da die ADAPThERA-Strukturen in Rheuma-VOR überführt wurden und man von einem möglichen Adaptationsprozess ausgehen kann.

Benesova et al. betonten 2019 in ihrer Übersichtszeit die Bedeutsamkeit der Erarbeitung und Einführung verschiedenster Ansatzpunkte zur Verbesserung der Versorgungssituation aufgrund des Mangels an niedergelassenen Rheumatologen, um einen annähernd leitlinienkonformen zeitlichen Diagnose- und Therapiehorizont aufrechterhalten zu können (282). Die Stratifizierung innerhalb von ADAPThERA geschieht anhand eines zweistufigen Selektionsprozesses, während die Stratifizierung innerhalb von Rheuma-VOR nach Einführung der Sichtungssprechstunde anhand drei Selektionsebenen erfolgt. Würde man additiv die primärversorgenden Ärzte berücksichtigen, könnte von einer weiteren Selektionsebene gesprochen werden, da bereits auf dieser Ebene über eine verdachtsdiagnostische Zuweisung entschieden wird. Dementsprechend verfolgen beide Netzwerkstudien das Ziel einer optimierten Zuweisungsqualität und Patienteninformation vonseiten der primärversorgenden Ärzte. Stack et al. konstatierten 2019 in ihren Ausführungen eine große Verzögerung in der Kontaktaufnahme zum Primärversorger. Nicht selten wird die rheumatische Symptomatik zunächst in Eigenmedikation und Eigentherapie behandelt, wodurch eine Verzögerung ohne Heilung erfolgt (233). Um dieser Verzögerung entgegenzuwirken, wurde einerseits die Rheuma-Bustour als Informationsbasis genutzt und

andererseits wurden im Rahmen von ADAPThera regelmäßig strukturierte Informationsveranstaltungen und Schulungen für interessierte Primärversorger durchgeführt. Diese gipfelten in der Schulung der Mitarbeiter und der Kooperation mit einer allgemeinmedizinischen Praxis im Westerwald in Rheuma-VOR. Die positiven Effekte persönlicher Schulungen in Form einer Fortbildung und webbasierter Einweisungen, die sich in der Rheuma-VOR-App implementieren lassen, wurden bereits für die Rheumatologie und explizit für die RA gezeigt (258, 376, 377). Bereits 2010 betonten Bykerk et al., dass die Schulung von Allgemeinmedizinern in den ACR/EULAR-Kriterien und die Erfassung der Serologie die Triage verbessern und damit die Identifikation betroffener Patienten effektiver würde (378).

Das Herzstück der beiden Netzwerkstudien stellt die im Koordinationszentrum Bad Kreuznach durchgeführte multidisziplinäre Triage dar. Die Wirksamkeit und Wichtigkeit einer zentralen Triage konnte anhand der Daten im Jahr 2016 von Hazelwood et al. dokumentiert werden, die von 2006 bis Ende 2013 einen systematischen zentralisierten Triage- und Zuweisungsprozess verzeichnen (379). Simultan zu ADAPThera und Rheuma-VOR wurde für kritische Fälle ein Zeithorizont für die Überweisung von maximal vier Wochen definiert. Insgesamt wurden im Studienzeitraum 42 023 Zuweisungen verzeichnet, wovon 36 190 Anfragen (86%) bearbeitet wurden. Die durchschnittliche Wartezeit für dringende Fälle lag im Mittel bei 29 ± 46 Tagen und ist somit mit ADAPThera und Rheuma-VOR vergleichbar (379). Resümierend kann festgehalten werden, dass ein zentralisiertes System für die Annahme und Einstufung von rheumatologischen Überweisungen die Qualität verbessert, die Effizienz der Ressourcennutzung steigert und die Zuweisungen auf Grundlage zeitlich zu priorisierender Fälle effektiver gestaltet. Dennoch wird das System limitiert durch beispielsweise zunehmende Wartezeiten oder das plötzliche Ausscheiden von Ärzten (379).

Fokussiert man sich auf die Stratifizierung auf Ebene des Koordinationszentrums, wurden während des Studienzeitraums von ADAPThera und Rheuma-VOR 3016 Verdachtsdiagnosen zur Prüfung gemeldet, wobei im Zuge von ADAPThera 66 Fälle nicht nachvollziehbar waren. Es wurden 1579 Patienten rheumatologisch abgeklärt und 581 Diagnosen bestätigt. Zusätzlich wurden 274 Patienten nicht über das jeweilige Netzwerk an die Rheumatologen überwiesen, sondern von den Rheumatologen retrospektiv dem Netzwerk zugeführt oder während eines akuten stationären Aufenthalts im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in die Studie aufgenommen.

Zusammenfassend können zwei Perspektiven auf die in ADAPThera und Rheuma-VOR durchgeführte Triage festgehalten werden. Zunächst wurden 227 positive Diagnosen bei 1045 nachvollziehbaren Fällen in der ADAPThera-Studie und 354 Diagnosen bei 1905 Zuweisungen in der Rheuma-VOR-Studie ohne Berücksichtigung der Eigeneinschlüsse oder

stationären Einschlüsse ausgewiesen. Dies entspricht einer Diagnosequote von 21,7% respektive 18,6%.

Berücksichtigt man in Anlehnung an die Klassifikationskriterien den Anteil erfüllter Zuweisungen von knapp 80%, lässt sich auf dieser Ebene ein verhältnismäßig geringes Entwicklungspotenzial festhalten, das in Relation zur finalen Diagnosequote gesetzt werden muss. Daher ist die Perspektive auf die kapazitive Entlastung der Rheumatologen zu lenken, um Ressourcen für zeitkritische Fälle bereitstellen zu können. In ADAPTERA konnten 22,8% der gemeldeten Fälle bereits auf Ebene des Koordinationszentrums entkräftet werden. Allein durch diese Triage stieg die Diagnosequote auf 29,2%. Diese Quoten stimmen in etwa mit den Daten von Westhoff et al. aus dem Jahr 2010 überein, die für die RA eine Überweisungsdiagnose von 80,5% angegeben haben (258).

In Rheuma-VOR hingegen konnte eine deutlich effektivere Triage implementiert werden. Im Koordinationszentrum wurden 24,6% der Verdachtsdiagnosen verworfen. Durch die Einführung der 15-minütigen Sichtungssprechstunde konnte bei weiteren 22,9% bzw. 30,4% eine Verdachtsdiagnose negiert werden. Final wurde die rheumatologische Kapazität um 906 abzuklärende Fälle (47,6%) entlastet. Folglich steigerte sich die Diagnoseanzahl auf Basis der wahrgenommenen Termine auf 370 (46,1%).

Unter Berücksichtigung aller drei Erkrankungsbilder sind bei Rheuma-VOR 532 der 700 verworfenen Verdachtsdiagnosen für eine Nachverfolgung in Betracht gekommen, wovon 445 Patienten kontaktiert wurden. Beachtet man hierbei, dass lediglich 30 Patienten im Nachgang eines der drei Erkrankungsbilder diagnostiziert wurde, entspricht dies einer Quote von 6,9%, nach Akkumulation sogar von nur 3%. Hierbei wurde die Nachverfolgung erst nach der Triageebene „Koordinationszentrum“ durchgeführt. Infolgedessen könnte aufgrund dieses Bias der tatsächliche Anteil höher liegen.

Bei beiden Studien negierten die Koordinationszentren die Verdachtsdiagnose innerhalb von 72 Stunden. Im Anschluss konnte bei Bedarf und auf Wunsch nach weiterer Abklärung ein erneuter Termin in der Regelversorgung beim Rheumatologen oder einem anderen Facharzt initiiert werden. Im Abgleich mit der Literatur kristallisiert sich eine große Heterogenität bei der Diagnosequote heraus. Die bereits in Kapitel 3.3 angedeutete Telefontrriage der Arbeitsgruppe um Feuchtenberger et al. analysierte in einer monozentrischen retrospektiven Analyse, dass 718 der 1782 gemeldeten Patienten (40,3%) eine entzündlich-rheumatische Erkrankung aufwiesen, wovon 17% auf die RA fielen (282, 380). Bereits 2006 entwickelte die Arbeitsgemeinschaft um Keyßer et al. ein zu Rheuma-VOR und ADAPTERA vergleichbares Frühscreeningformular, welches per Fax versendet wurde. In der veröffentlichten Arbeit wird gezeigt, dass 40,3% der 248 überwiesenen Fälle der Frühsprechstunde eine rheumatische Diagnose erhielten, wobei fast 24% auf die RA entfielen (381). Bei genauer Analyse der

Anmeldebogen erfüllten lediglich 38,9% der Patienten die Überweiskriterien, wovon 68,1% eine rheumatische Erkrankung aufzeigten (381).

In der Kohorte von Cummins et al. deren Anmeldungen sich ebenfalls an den ACR-Kriterien orientierten und additiv ein Scoresystem mit dem Fokus auf die Serologie inkludierten, ergab sich eine Diagnose bei 25 von 63 RA-Verdachtsfällen (39,6%). Die Sensitivität betrug hierbei 96%, während die Spezifität bei 56% lag (382). Weder in ADAPThERA noch in Rheuma-VOR wurde die Serologie im Gegensatz zu den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien in den Verdachtszuweisungen vonseiten der Hausärzte/Allgemeinmediziner erfasst. Dies ist einerseits mit höheren Kosten und mehr Aufwand für die zuweisenden Primärversorger zu begründen, andererseits zeigen die in Deutschland publizierten Daten eine große Diskrepanz in der Verteilung der seropositiven und seronegativen RA. Während in der CAPEA-Früharthritiskohorte knapp 50% der Patienten seropositiv waren, betrug deren Anteil in der PROCLAIR-Kohorte lediglich 20 bzw. 25% bis 42,1% in Abhängigkeit der Falldefinitionen (9, 24, 231, 259). Hingegen wies die Kerndokumentation aus dem Jahr 2014 einen Anteil von 72% RF- und/oder ACPA-positiver Patienten aus (259). Hierbei ist ein vertiefter Blick auf den Datenursprung zu richten. Die Daten der CAPEA-Studie entspringen der Kerndokumentation und bilden die Datenübermittlung der rheumatologischen Schwerpunktpraxen ab, während die PROCLAIR-Daten der Barmer Ersatzkasse entstammen (9, 231, 259). Ebenso ist zu berücksichtigen, dass seronegative Patienten durchschnittlich vier Jahre später erkranken als seropositive Patienten (259). Jedoch kann es beispielsweise aufgrund eines frühen Einschusses wie innerhalb der CAPEA-Kohorte mit durchschnittlich vier Monaten nach Symptombeginn zu einer Überbewertung der seronegativen RA kommen (231, 259). Da sowohl die Daten von ADAPThERA als auch die von Rheuma-VOR eher mit dem Datenursprung der CAPEA-Studie und anderen RA-Frühkohorten zu vergleichen sind, zeigt sich auch hier mit knapp 50% RF-positiven und 57% ACPA-positiven Erkrankten in ADAPThERA respektive 44% RF-positiven und knapp 43% ACPA-positiven Patienten in Rheuma-VOR eine größere Ähnlichkeit. Grundsätzlich scheint sich der Anteil der RF-positiven Patienten in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2016 nicht substantiell verändert zu haben und liegt nach wie vor bei 61 bis 70% (25).

Betrachtet man die internationale Literatur, sind die anwendungsorientierten Empfehlungen zur Serologie gegensätzlich. Ein Review von Wu et al. aus dem Jahr 2021 beschreibt einen synergistischen Effekt des RF- und ACPA-Status und die Vorhersage der Entwicklung einer RA und eines erosiven Phänotyps, jedoch bestehen Kontroversen bei der Hinzunahme der Antikörper gegenüber dem carbamylierten Protein (383). Die höchste prädiktorische Wertigkeit mit ungefähr 30 bis > 70% für die Entwicklung einer RA innerhalb von zwei bis sechs Jahren zeigten Patienten, die sowohl einen positiven RF als auch ACPA aufwiesen. Dies würde bedeuten, dass die Serologie optimalerweise präventiv vor einer erstmaligen Symptomatik

erhoben werden müsste und die Patienten bei positivem Status einer Diagnoseführung und Betreuung bedürften (384). Die Daten von Cummins et al. und Bykerk et al. zeigen unter Berücksichtigung der Serologie auf der Zuweisungsebene nach vorheriger Schulung bessere Ergebnisse (378, 382). Villeneuve et al. und Boeters et al. hingegen stellen unter anderem auf Basis der ESPOIR-Kohorte den routinemäßigen Einsatz der RF- bzw. ACPA-Bestimmung in Frage, da vor allem die Früherkennung der seronegativen RA insuffizient zu sein scheint (279, 385). Folglich stellt sich die Frage nach weiteren Ansatzpunkten zur Optimierung der Triage. In Rheuma-VOR wurde auf Selektionsebene entschieden, für alle Patienten mit einer positiven Verdachtsdiagnose eine 15-minütige Sichtungssprechstunde ohne weiterführende Serologie durch einen Facharzt für Rheumatologie durchzuführen. Auf dieser Ebene konnten weitere 22,9% bzw. 30,4% der Verdachtsdiagnosen bei einer akzeptabel erscheinenden falsch-negativen Diagnose von 3 bis 7% verworfen werden. So kristallisierte sich eine kurze fachärztliche Untersuchung als äußerst zielführend heraus, auch wenn kein zusätzliches Labor vorlag. Zu einem ähnlichen Fazit kommt die Forschungsgruppe um Puchner et al., die eine überwiegend korrekte Diagnose nach nur 10 bis 15 Minuten Untersuchung durch einen erfahrenen Rheumatologen ausweisen (386).

Ebenso verringert sich durch die Sichtungssprechstunde die zeitliche Beanspruchung deutlich, da lediglich 25 bis 33% der zeitlichen Kapazität je Patient aufgewendet werden müssen. Ähnliche Ansätze in Kombination mit einer vorhergehenden Dokumentensichtung und einer verkürzten Patientensichtung im Rahmen einer Triagesprechstunde werden in der Übersichtsarbeit von Benesova et al. mit einem positiven Ergebnis beschrieben. Eine solche 10- bis 30-minütige Kurzsprechstunde für entzündlich-rheumatische Erkrankungsbilder wird im Rheumazentrum Ruhrgebiet in Herne, an der Ruhr-Universität Bochum, in der offenen rheumatologischen Sprechstunde des Rheumazentrums des Immanuel Krankenhauses in Berlin und in der Heidelberger Screeningsprechstunde (SCREENED) der Sektion Rheumatologie der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg erfolgreich durchgeführt (282, 283).

Selbst wenn auf dieser Ebene eine weitere Entlastung erreicht werden kann und bereits fast die Hälfte der nicht rheumaverdächtigen Patienten ausselektiert und in die Regelversorgung rückgeführt werden konnte, stellt sich zwangsweise erneut die Frage nach der ärztlichen Entlastung. Hierzu existieren mehrere Ansatzpunkte. Im Rheuma-VOR-Subprojekt „ERFASS“ wurden Rheumatologische Fachassistenten erfolgreich in der Betreuung von RA-Patienten unter ärztlicher Anleitung eingesetzt, um Ressourcen zu schonen (282, 284, 285, 331). Ein ähnlicher Ansatz im Zuge der Triage wurde bereits 2003 von Gormly et al. beschrieben, während in der Publikation von Hazelwood et al. aus dem Jahr 2016 die papierbasierte Triage durch die Rheumatologische Fachassistenz durchgeführt wurde (379, 387). Alternativ wird innerhalb der deutschen Ansätze zur Früherkennung häufig die

Rheumatologische Fachassistenz zur Vorbefundung und zum Erstellen des Gelenkstatus eingesetzt (282). Politisch wird eine vertiefte Einbindung der Rheumatologischen Fachassistenz durch das Curriculum RFAplus seit September 2019 forciert (246, 282). Alternativ wurden bei Beattie et al. Physiotherapeuten und Studenten der Physiotherapie zur Befundung des Gangs, der Arme, der Beine und der Wirbelsäule erfolgreich eingesetzt (388). Auch Medizinstudierende der Düsseldorfer Universität können seit 2017 im Rahmen des Projekts D-KUR in einer Sprechstunde entzündlich-rheumatische Erkrankungen erkennen oder ausschließen (282). Ähnliches wird auch für andere rheumatische Erkrankungen wie die axSpA von Lowry und Desmeules in ihrem Editorial von 2020 diskutiert (389). Unabhängig von diesen möglichen Ansätzen der Zuweisungsoptimierung bleiben die medizinischen Dienstleister das Nadelöhr der Versorgung (390).

Den vier im Jahr 2022 beschriebenen monozentrischen Ansätzen zur Optimierung der Früherkennung rheumatischer Erkrankungen von Benesova et al. ist zuzustimmen. Trotz ihrer Heterogenität kann das Ziel einer verbesserten Versorgung mit den dargestellten Ansätzen erreicht werden (391).

6.3 Zuweisungsstrukturen in ADAPThERA und Rheuma-VOR

In ADAPThERA und Rheuma-VOR wurden in Summe über 3000 Verdachtsdiagnosen an das Koordinationszentrum in Bad Kreuznach zur Risikostratifizierung gesendet. Wie erwartet nehmen die Hausärzte/Allgemeinmediziner in beiden Studien die dominante Zuweisungsrolle mit gemeldeten 1919 Verdachtsdiagnosen ein. Danach folgen aufsummiert die internistischen Fachärzte mit 651 und die Orthopäden mit 310 Verdachtsmeldungen, als die aktivsten Gruppen. Dies entspricht in etwa den österreichischen Daten von Puchner et al. die bei 64,5% der Patienten vorrangig den Allgemeinmediziner als zuweisenden Arzt erfassten (386). Die Besonderheit bei Rheuma-VOR im Gegensatz zu ADAPThERA ist, dass 27 Verdachtsdiagnosen während der beiden Rheuma-Bustouren innerhalb von Rheinland-Pfalz gestellt wurden und 18 RA-Zuweisungen von Dermatologen erfolgten. Dies ist damit zu begründen, dass die PsA aufgrund der häufigen Hautbeteiligung ein dem Dermatologen nahestehendes Erkrankungsbild ist und Rheuma-VOR somit bekannt war. Betrachtet man die Quote der Zuweisungen im Verhältnis zur Anzahl der Diagnosen, betragen die Quoten bei den Allgemeinmediziner und Internisten ungefähr 20%, während bei den Orthopäden etwa 15% der gemeldeten Fälle eine RA-Diagnose erhalten haben. Dies ist jedoch aufgrund der im Fokus stehenden Triage lediglich peripher relevant. Nicht zuletzt aufgrund der in ADAPThERA sukzessiv durchgeführten Sensibilisierungen gegenüber rheumatischen Erkrankungen gilt, dass unabhängig von der Facharzttrichtung zwischen 72% und 80% aller Anmeldungen die formalen Verdachtsdiagnosekriterien des Koordinationszentrums erfüllten. Lediglich die zusammengefassten Facharzttrichtungen „Andere“ zeigten mit knapp 55% bei ADAPThERA

und 64% bei Rheuma-VOR deutlich geringere Anteile erfüllter Verdachtsdiagnosen. Während sich bei ADAPThera keine signifikanten Unterschiede bei der Erfüllung der Zuweisungskriterien zwischen den einzelnen Facharztgruppen abzeichneten, waren diese bei Rheuma-VOR signifikant.

Westhoff et al. weisen für Ihre Kohorte keine Unterschiede in der Erkrankungsdauer bei der Zuweisung von Hausärzten/Allgemeinmedizinern, Internisten, Orthopäden oder anderen Fachärzten auf (258). Ebenso beschreibt das Autorenkollektiv in Abhängigkeit von der Facharztgruppe den anteiligen Unterschied an bestätigten Überweisungsdiagnosen (258). In der Versorgungsrealität ist anzumerken, dass 27% der RA-Diagnosen vom Hausarzt und 14% von anderen Facharztgruppen gestellt wurden (257). Hinzu kommt bei Rheuma-VOR die Besonderheit, dass sich bei den drei Erkrankungsbildern die gemeldeten und finalen Verdachtsdiagnosen unterschieden. Insgesamt stellten sich 19 von Nicht-Rheumatologen gemeldete PsA- oder axSpA-Verdachtsdiagnosen als RA heraus, während sich 38 RA-Verdachtsdiagnosen als eine PsA oder axSpA herauskristallisierten. Bei den Rheumatologen wurden zwei ursprüngliche axSpA-Diagnosen als RA identifiziert, während sich acht RA-Diagnosen im Zuge der rheumatologischen Betreuung als PsA (N = 5) und axSpA (N = 3) erwiesen. Der hohe Anteil an aufrechterhaltenen Diagnosen zeigt sich auch bei Puchner et al. Unabhängig vom rheumatischen Erkrankungsbild blieben 87,7% der Diagnosen unverändert, während sich lediglich zwei vorher anderslautende Diagnosen (6,9%) als RA herausstellten (386). Zu betonen ist die hohe Eigeneinschlussquote von 50% (N = 227) bei ADAPThera, während bei Rheuma-VOR lediglich 11,7% (N = 47) von einer rheumatologischen Einrichtung diagnostiziert wurden. Zusammengefasst bildet sich innerhalb der beiden Studien die stufenweise aufgebaute Zuweisungsstruktur des deutschen Gesundheitswesens ab (256, 276-278). Die Zuweisungsstruktur über den Hausarzt/Allgemeinmediziner wurde von 75 bis 80% der Patienten eingehalten, jedoch gab es auch eine gewisse Flexibilität, sodass unabhängig von den Eigeneinschlüssen der Rheumatologe während der Rheuma-Bustour auch als Zuweiser fungiert und zudem alle Ebenen der fachärztlichen Versorgung einnehmen konnte. Dies unterstreicht die Schlüsselrolle der Hausärzte/Allgemeinmediziner in der Diagnoseinitiierung. Zusätzlich spielen Sie auch in der weiteren Patientenbetreuung eine Rolle. Innerhalb der PROCLAIR-Kohorte wurden 37% der Rezepte für Physiotherapie bei RA-Patienten durch Hausärzte ausgestellt, während Rheumatologen lediglich einen Anteil von 18% aufwiesen (392).

Ebenso war es auf der fachärztlichen Ebene möglich, die Patienten „quer“ zu überweisen. Dies war jedoch nur in der Studie möglich, da bei gesetzlich versicherten Personen die Zuweisung über den Hausarzt/Allgemeinmediziner erfolgen muss. Auch war eine direkte Verdachtsabklärung innerhalb der klinischen Ambulanzen möglich, obgleich im Rahmen des §

116b SGB V häufig der niedergelassene Rheumatologe für die Betreuung der zugewiesenen Patienten zuständig ist (256, 276-278, 281).

6.4 Geografische Verortung von ADAPTERA und Rheuma-VOR

Legt man den Fokus auf die geografischen Gegebenheiten, zeigt sich, dass ein deutlicher Anstieg an Zuweisungen von Ärzten nach Postleitzahlgebieten erfolgt ist. In Rheinland-Pfalz sind aktuell 660 Postleitzahlgebiete gelistet. Innerhalb von ADAPTERA wurden 302 Verdachtsdiagnosen (45,8%) aus verschiedenen Postleitzahlgebieten von 377 Ärzten und im Mittel 3,55 Verdachtszuweisungen je Arzt getätigt. Indessen wurden bei Rheuma-VOR 314 Verdachtsdiagnosen (47,6%) aus den Postleitzahlgebieten und von 680 verschiedenen Zuweisern verzeichnet. Dies entspricht fast drei Zuweisungen je teilnehmendem Arzt. Innerhalb von Rheuma-VOR ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Ausweitung auf drei Erkrankungsbilder eine größere Anzahl an Ärzten wie Dermatologen sensibilisiert wurde. Dies spiegelt sich in der absoluten Anzahl an RA-Zuweisungen im Studienzeitraum sowie in der deutlich höheren Heterogenität der Zuweiser wider. Unabhängig davon kann aus geografischer Perspektive mit jeweils fast 50% Flächendurchdringung auf Ebene der einzelnen Postleitzahlen von einer flächendeckenden Teilnahme ausgegangen werden. Auf Basis des Versorgungsatlas der KV RLP für die Jahre 2016 und 2018 zeigt sich für die Hausärzte/Allgemeinmediziner eine durchschnittliche bevölkerungsgewichtete Pkw-Fahrdistanz der Patienten von 1,5 bis 1,6 km (393, 394). Die Mehrheit der Bevölkerung (61%) erreicht den Hausarzt nach weniger als einem Kilometer, wobei auch hier deutliche geografische Unterschiede zu verzeichnen sind (267, 393). Während Patienten innerhalb von Mainz eine durchschnittliche Distanz zum nächstgelegenen Hausarzt von 600 Metern absolvieren, müssen die Einwohner der Hunsrückgemeinde Morbach durchschnittlich 3,4 km zurücklegen (267). Berücksichtigt man darüber hinaus die durchschnittlichen Entfernungen, die ein Patient zu anderen zuweisenden Ärzten wie Dermatologen (11,0 km), Orthopäden (10,5 km) oder Internisten (9,8 km) zurückzulegen hat, summieren sich der Fahraufwand und die Distanzen deutlich (267, 394). Dies ist besonders relevant für Patienten im ländlichen Raum. Sowohl in ADAPTERA als auch in Rheuma-VOR lag die mittlere und mediane Entfernung bei 42,84 km (Md 35 km) respektive 43,38 km (Md 35 km) deutlich über den von Albrecht et al. im Jahr 2018 beschriebenen bundesweiten durchschnittlichen 24 km und 32 km in Gemeinden mit weniger als 5000 Einwohnern (257).

Anzumerken ist, dass in beiden Studien mindestens 50% der Patienten aus Ortschaften mit weniger als 5000 Einwohnern stammen. Für die 13 vertragsärztlichen rheumatologischen Praxen in Rheinland-Pfalz wurde für das Jahr 2016 eine durchschnittliche Distanz zum Rheumatologen von 24,8 km ausgewiesen, wobei 51% der Patienten mehr als 20 km und immerhin noch knapp 14% der Patienten mehr als 50 km zurücklegen mussten. Vergleicht

man diese Distanzen mit den Angaben zu den fachinternistischen Schwerpunkten im Jahr 2016, so sind die durchschnittlichen Entfernungen mit 9,9 km bei Gastroenterologen, 10,7 km bei Nephrologen und 12,6 km bei Endokrinologen deutlich geringer. Zusätzlich ist der Anteil der Patienten, die über 50 km zu einem dieser Fachärzte zurücklegen müssen, mit 0,8, 1,2 und 2,6% deutlich geringer (267).

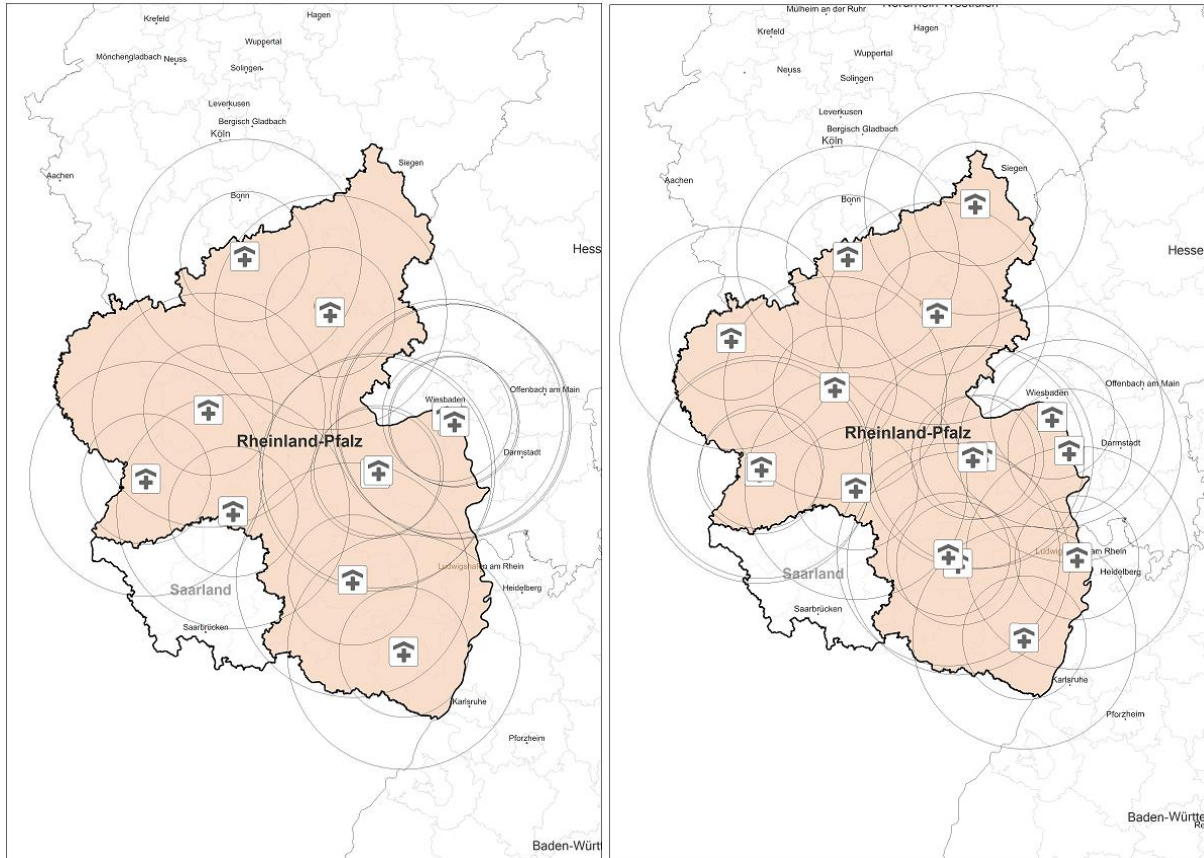


Abbildung 31: An ADAPTERA und an Rheuma-VOR teilnehmende Rheumatologen inklusive Radien mit 5, 25 und 45 km

Erweitert man, wie in der Abbildung 31 erkennbar, die Einzugsradien von ADAPTERA und Rheuma-VOR auf 45 km, ist erst bei diesen Distanzen eine landesweite flächendeckende Versorgung und latent kompensatorische Versorgung aufgrund von Überlappungen möglich. Die ohnehin angespannte Versorgungssituation wird bei Anreisewegen von über 40 km und dem Mangel an Rheumatologen im ländlichen Raum verstärkt, sodass die von der DGRh kommunizierte Fahrzeit von 45 Minuten auch bei Nutzung eines privaten Fahrzeugs schnell überschritten wird (266). Da ein Großteil der an beiden Netzwerken beteiligten Rheumatologen in größeren Städten ansässig ist, gewinnt das erhöhte Verkehrsaufkommen und die knappe Parkplatzsituation an Relevanz. Bei Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel ist die Zeitvorgabe vonseiten der DGRh kaum zu erfüllen. Die Diskrepanz zwischen den Angaben der Distanz der KV RLP und ADAPTERA bzw. Rheuma-VOR lässt sich anhand der geografischen Visualisierung der Zuweisungswege respektive Einzugsgebiete darlegen. Wie in den

Abbildungen 10 und 23 im Ergebnisteil zu erkennen ist, ist bei einem Radius von 25 km um die rheumatologische Praxis keine Flächendeckung möglich. Daher müssen längere Anfahrtswege in Kauf genommen werden, um die Versorgung zu gewährleisten. In der folgenden Abbildung 32 werden die Einzugsgebiete aus dem Versorgungsatlas 2016 der KV RLP visualisiert.

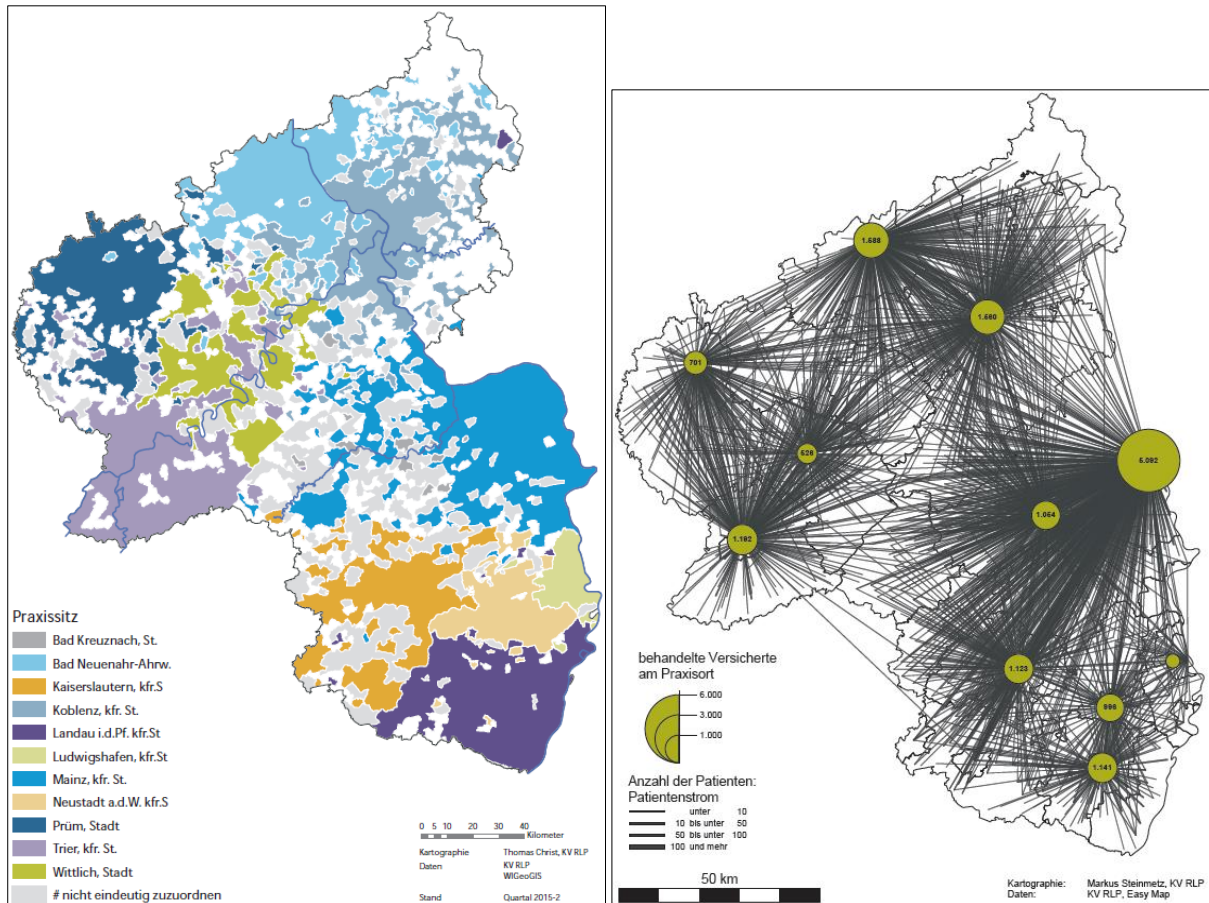


Abbildung 32: Einzugsgebiete und Patientenströme der Rheumatologiepraxen (KV RLP) (267)

Wie bei ADAPThERA und Rheuma-VOR zeigen die KV RLP-Daten ein praxiseumgebendes Einzugsgebiet. Simultan stellt Mainz die Ausnahme dar, da das Einzugsgebiet deutlich weiter gefasst ist und bis in den Hunsrück hineinreicht. Ebenso ist im Hunsrück, der Vulkaneifel und dem Westerwald der größte Anteil an nicht zuordenbaren und unterversorgten Gebieten zu verorten. Betrachtet man die Zuweisungswege basierend auf den KV RLP-Daten, zeigt sich ein mit ADAPThERA vergleichbares Bild, auch wenn bei den ausgewiesenen Daten die Universitätsmedizin Mainz und das Rheumazentrum in Bad Kreuznach nicht berücksichtigt werden. Zudem nahm die Praxis Dr. Scharm aus Prüm nicht an ADAPThERA teil, sodass dieses Einzugsgebiet in der Eifel nicht impliziert wurde. Des Weiteren zeichnet sich ab, dass die Versorgungssituation nicht nur in ländlichen Gebieten, sondern auch in den Städten wie Trier oder Koblenz suboptimal ist. Beachtet man zusätzlich die im Memorandum der DGRh geforderte Quote von zwei internistischen Rheumatologen je 100 000 Erwachsenen, wird die

weiter voranschreitende negative Versorgungssituation unterstrichen (256). Sichtbar wurde bereits während ADAPThERA eine Kapazitätskompensation durch das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und die Universitätsmedizin, was in Rheuma-VOR vollends zur Geltung kam (Abbildungen 12, 13, 25, 26).

Innerhalb des Zeitraums beider Studien erfolgte eine ärztliche Fluktuation. Während die Praxen aus Neustadt an der Weinstraße und Ludwigshafen an keiner Studie teilnahmen, wurde die Praxis Werner-Kessler aus Niederbrombach aus Ruhestandsgründen aufgelöst. Hinzu kam die Praxis Dr. Bresgulewski in Bad Bertrich, die an Rheuma-VOR teilnahm. Die internistischen rheumatologischen Praxen Dres. Trautmann-Olk (Mainz), Priv.-Doz. Dr. Jendro (Kaiserslautern) und Dr. Hesse (Bad Kreuznach) sowie die Praxen Dr. Engels (Koblenz) und Dr. Ziese (Trier) partizipierten sehr aktiv bei ADAPThERA, während sie bei Rheuma-VOR gar nicht mehr oder nur noch in Ausnahmefällen teilnahmen. Dementsprechend gab es innerhalb der beiden Netzwerkstudien immer wieder Verschiebungen bei den zu fahrenden Distanzen, wobei die Prämisse auf der Wohnortnähe lag.

Erfreulicherweise zeigte die Entfernung zum Rheumatologen weder in ADAPThERA noch in Rheuma-VOR eine signifikante Interaktion auf die Beschwerdedauer oder die Wartezeit. Ebenso wurden keine Gruppenunterschiede bzw. keine Zusammenhänge zwischen der Distanz zum Rheumatologen und der Krankheitsaktivität anhand des DAS28 BSG, DAS28 CRP, SDAI oder RADA I bei der Diagnose detektiert. Folglich scheinen die betroffenen Patienten durchaus bereit, lange Anfahrtswege in Kauf zu nehmen, um eine zeitnahe Diagnostik und Therapieinitiierung zu erhalten. Anzumerken ist, dass der RADA I aus Patientenperspektive am ehesten bei einer weiteren Entfernung eine zumindest empfundene höhere Krankheitsaktivität bei Rheuma-VOR beschreibt.

6.5 Wartezeiten und Beschwerdedauer bei ADAPThERA und Rheuma-VOR

In ADAPThERA und Rheuma-VOR wurden die Wartezeiten vom Zeitpunkt der Anmeldung durch den zuweisenden Arzt bis zum Rheumatologen für alle abgeklärten Verdachtsdiagnosen und die Wartezeiten für die in der Studie eingeschlossenen Patienten ausgewiesen. Zudem wurde die Beschwerdedauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zu Abklärung erfasst. Bei allen Patienten, die im Zuge des ADAPThERA-Netzwerks abgeklärt wurden, lag die mediane Wartezeit bei 20 Tagen bei einem Mittelwert von 23,89 Tagen. Die an der Datenerhebung teilnehmenden Patienten warteten im Median 10 Tage weniger bei einem Mittelwert von 17,91 Tagen. Bei Rheuma-VOR zeichnete sich ein ähnliches Bild ab. Die Wartezeit über alle abzuklärenden Patienten hinweg lag bei medianen 31 Tagen und im Mittel bei 37,78 Tagen, während die Wartezeit bei den an der Studie teilnehmenden Patienten bei 20 Tagen im Median und 26,99 Tagen im Mittel lag.

Die Besonderheit bei Rheuma-VOR ist, dass ab Oktober 2018 bis Studienende bei 1363 Patienten eine 15-minütige Sichtungssprechstunde ohne weiterführendes Labor durchgeführt wurde. Hierzu lag die mediane Wartezeit von 12 Tagen bei einer mittleren Wartezeit von 15,72 Tagen vor. Diese ist in die gesamte Wartezeit der Rheuma-VOR-Patienten inkludiert. Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil an Eigeneinschlüssen, stationären Eigeneinschlüssen und nachträglichen rheumatologischen Meldungen. Diese lagen bei ADAPThera bei 50% und bei Rheuma-VOR bei knapp 12%.

Betrachtet man die Wartezeiten über den Erhebungszeitraum hinweg, ist bei ADAPThera ein sukzessiver Anstieg von anfänglich 17 Tagen um über eine Woche zu verzeichnen. Zwar liegt die 25-tägige Wartezeit im Median im Jahr 2015 immer noch deutlich unter den in der Literatur genannten Wartezeiten, jedoch ist ein Trend zu einer zunehmenden kapazitiven Auslastung trotz ähnlicher Zuweisungszahlen erkennbar. In Rheuma-VOR hingegen liegen die Wartezeiten mit 29 bis 35 medianen Tagen auf einem höheren Niveau als bei ADAPThera, jedoch blieben sie trotz zunehmender Anmeldezahlen eher konstant. Dies ist auf die Einführung der Sichtungssprechstunde im dritten Quartal 2018 zurückzuführen, die in Rheuma-VOR eine mehr als doppelt so hohe rheumatologische Entlastung ermöglicht. Faktisch wird durch die Einführung eines zweiten Nadelöhrs in Form einer weiteren Stratifizierungsebene die Wartezeit um mediane zwölf Tage verlängert. Die Wartezeit nach der Sichtungssprechstunde bleibt vergleichbar mit ADAPThera, obwohl zusätzlich die PsA- und axSpA-Patienten in der Studie berücksichtigt wurden. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch dieses mehrstufige Stratifizierungssystem in absehbarer Zeit ausgelastet ist und die Wartezeiten steigen. An diesen Rahmenbedingungen wird sich aufgrund der hohen Anzahl an abklärungsbedürftigen Patienten in Kombination mit der hohen Weiterbetreuungsrate und dem Mangel an Rheumatologen mittelfristig nichts ändern (256, 258).

Die Erhebung der Wartezeiten innerhalb von ADAPThera und Rheuma-VOR erfolgte ab dem Zeitpunkt der Anmeldung beim Koordinationszentrum. In beiden Studien betrug die Rückmeldung des multidisziplinären Teams des Koordinationszentrums bei verworfener Diagnose respektive die Zeit bis zur Vermittlung an einen der an den Netzwerken beteiligten Rheumatologen maximal 72 Stunden. Der Einfluss einer Wartezeit von drei Tagen kann als geringfügig eingeschätzt werden. Patienten können bei einem Verwerfen der Verdachtsdiagnose zwar nicht mehr an Rheuma-VOR teilnehmen, aber dennoch einen Rheumatologetermin im Rahmen der Regelversorgung erhalten. Die Erfassung der Zeit ab der Ebene des Koordinationszentrums impliziert, dass die Wartezeit nicht für die Versorgungsebene 1 (Hausärzte/Allgemeinmediziner) ermittelt wurde. Sie spiegelt sich in der Beschwerdedauer wider. Bereits Bykerk et al., Kumar et al., Fautrel et al., Raza et al. Corominas et al. und aktuell Stack et al. beschreiben exemplarisch für Frankreich, Spanien und England sowie mehrere europäische Städte teilweise drastische Wartezeiten bis zum

Hausarzt-/ Allgemeinmedizinertermin (233, 241, 260, 378, 395, 396). Die ESPOIR-Studie ermittelte eine mediane Wartedauer von 15 Tagen (MW 26,3 ± 41,0) bis zum Termin beim Hausarzt/Allgemeinmediziner (241). In England wurden auf Datenbasis des National Health Service durchschnittlich vier Besuche beim Hausarzt/Allgemeinmediziner bei einer medianen Wartezeit von 6,9 Wochen (IQR 2,3 bis 20,3) bis zur Überweisungsausstellung zum Rheumatologen ausgewiesen (233). Multiple Daten aus Birmingham belegen etwas differenzierter, dass Patienten im Median 12 Wochen (IQR 3 bis 64 bzw. IQR 4 bis 28) respektive 5,4 Wochen (IQR 1,4 bis 26,3) Symptome aufweisen, bis sie den Hausarzt/Allgemeinmediziner kontaktieren (233, 260, 395). Ein Termin beim primärversorgenden Arzt wird im Median nach einer Woche (IQR < 1 bis 1) ermöglicht. Längere Wartezeiten bis zur Kontaktaufnahme zum Hausarzt-/Allgemeinmedizinertermin wurden lediglich für Heraklion in Griechenland mit medianen 22 Wochen (IQR 8 bis 72) ermittelt. Für Berlin hingegen lag die mediane Symptombdauer bis zur Terminvereinbarung bei 2 Wochen (IQR 1 bis 8). Bis zum Termin beim Hausarzt/Allgemeinmediziner mussten die Patienten nochmals 2 Wochen im Median (IQR 1 bis 4) warten. Die Wartezeit von der Kontaktaufnahme bis zum Termin ist vergleichbar mit anderen europäischen Städten wie Lund, Umeå, Stockholm, Prag, Zürich, Wien und Warschau (260). Somit scheinen die Wartezeiten auf einen Hausarzt-/Allgemeinmedizinertermin zumindest im städtischen Umfeld recht kurz zu sein. Aufgrund des bestehenden Stadt-Land-Gefälles ist von längeren Wartezeiten in ländlichen Regionen auszugehen (256, 397). Im Abgleich mit der ESPOIR-Kohorte belegen Fautrel et al. mit ihrer Publikation, dass die dem Rheumatologen indirekt zugewiesenen Patienten mit medianen 60 Tagen (78,2 Tage im Mittel) gegenüber 40 Tagen im Median (58,3 Tage im Mittel) eine 20 Tage länger anhaltende Beschwerdedauer hatten als Patienten, die eine direkte rheumatische Abklärung erhielten (241).

Betrachtet man die Wartezeiten in Deutschland, wurde eine Dauer von ungefähr sieben Wochen im Jahr 2005, etwa zehn Wochen im Jahr 2008 und im Mittel sechs Wochen im Jahr 2014 ausgewiesen, bis die Patienten beim fachärztlich-internistischen Rheumatologen vorstellig wurden (257, 261). Folglich beträgt die Wartezeit auf den Rheumatologetermin bereits mindestens die von der EULAR empfohlene maximale Symptombdauer von sechs Wochen bis zur Abklärung. Edelmann beschrieb im Jahr 2014, dass trotz steigender Zahl an Rheumatologen die Wartezeiten nicht abnehmen, da die Patientenzahlen permanent steigen und die Erkrankten nach erfolgter Diagnose dauerhaft quartalsweise rheumatologisch betreut werden müssen (397). Berücksichtigt man zusätzlich, dass fast 28% der Zuweisungen bei ADAPThera und 37% der Zuweisungen bei Rheuma-VOR nicht von Allgemeinmedizinern, sondern von anderen Facharzttrichtungen stammen, wäre eine deutliche Verlängerung der Wartezeit zu erwarten.

Innerhalb von Rheuma-VOR zeigte die Patientengruppe mit den hausärztlichen/allgemeinmedizinischen Zuweisungen keine unterschiedliche Beschwerdedauer gegenüber der Gruppe, die über einen anderen Facharzt zugewiesen wurde. In ADAPThERA war diese Analyse wegen der zugrunde liegenden Datenstruktur nicht möglich. Ein denkbarer Erklärungsansatz für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied könnte in der Struktur von Rheuma-VOR begründet sein, wobei die Patienten direkt an den Rheumatologen überwiesen werden. Da der Weg über den Hausarzt/Allgemeinmediziner entfällt, könnte dies in Kombination mit der geringeren Wartezeit ein plausibler Grund für eine vergleichbare Beschwerdedauer sein. In der Regelversorgung könnte dies deutlich anders aussehen. Beispielsweise wurde für die Dermatologie eine Wartezeit auf einen Termin von durchschnittlichen 4,9 Wochen (KI 95%: 4,5 bis 5,2) beschrieben, wobei es 2,6 Wochen (KI 95%: 0,8 bis 4,4) in Bremen und 8,5 Wochen in Sachsen-Anhalt (KI 95%: 5,3 bis 11,8) dauerte, bis der Patient einen Termin beim niedergelassenen Facharzt erhielt (398). In der Veröffentlichung von Gathen et al. von 2020 wurden in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn 9,15 bis 11,23 Tage Wartezeit ausgewiesen (390). In Abhängigkeit vom zuweisenden Arzt, vor allem wenn es sich nicht um den Hausarzt/Allgemeinmediziner handelt, kann die Wartezeit deutlich ansteigen, sodass die maximale Beschwerdedauer von zwölf Wochen bis zur möglichen Diagnose und Therapieinitiierung überschritten wird. Bereits 2010 wurde konstatiert, dass die zunehmenden Wartezeiten, primär bei Erstvorstellungen, nicht aufgrund kommunikativer Besonderheiten mit den Zuweisern, sondern mit strukturellen Gegebenheiten und Problemen zu begründen sind (261). Sowohl bei ADAPThERA als auch bei Rheuma-VOR sind die durchschnittlichen Wartezeiten von der Anmeldung durch den zuweisenden Arzt bis zum Rheumatologetermin, je nach berücksichtigter Kohorte, mit 2,5 bis 5,5 Wochen teilweise deutlich kürzer als in den Angaben der Literatur. Impliziert man zusätzlich die Beschwerdedauer, zeigt sich, dass diese bei ADAPThERA im Median bei 0,25 (MW 0,46) liegt, während sie bei Rheuma-VOR mit 0,42 Jahren im Median (MW 1,31) deutlich länger ist. Bei Rheuma-VOR ist jedoch anzumerken, dass 16 Patienten eine Beschwerdedauer von mehr als 6 Jahren und davon 10 Patienten über 10 Jahren angaben, während die maximal angegebene Beschwerdedauer von 6 Jahren innerhalb von ADAPThERA lediglich von einem Patienten angeführt wurde. Zieht man die Empfehlungen der EULAR und der DGRh heran, handelt es sich bei der Diagnose in der ADAPThERA-Kohorte bei bis zu 95,7% der Patienten um eine frühe RA, während die RA-Frühdiagnose bei Rheuma-VOR auf vier von fünf Patienten zutrifft.

Mit einer durchschnittlichen Symptombdauer bis zur Diagnose zeigte die ESPOIR-Studie im europäischen und nordamerikanischen Vergleich mit knapp 11 Wochen Wartezeit die kürzeste Beschwerdedauer an, gefolgt von der DREAM-Kohorte mit einer vergleichbaren Beschwerdedauer von medianen 13 Wochen (224-227, 238, 239, 241-243, 245). Im Abgleich

mit der ERAN-, CATCH- und SERA-Kohorte sowie einer finnischen und englischen Früharthritids-Studie wurde in ADAPThERA eine deutlich frühere Diagnosestellung erreicht (228-230, 232-237). Rheuma-VOR hingegen zeigte vergleichbare oder minimal kürzere Beschwerdezeitspannen als die ERAN- und SERA-Kohorte, eine weitere britische RA-Kohorte und finnische Früharthritids-Kohorte. Im Vergleich zu den CATCH-Daten lag die mittlere Beschwerdedauer ungefähr doppelt so hoch (228-230, 232-237).

Gleicht man die Beschwerdedauer mit den Daten des DRFZs für das Jahr 2014 ab, zeigt sich, dass beide Studienkohorten aus Rheinland-Pfalz eine deutlich geringere Beschwerdedauer als die medianen zehn Monate der Regelversorgung ausweisen (259). In der Publikation von Albrecht et al. wurden für das Jahr 2016 lediglich mediane sechs Monate Beschwerdedauer beschrieben (25). Vergleicht man die Daten mit der vom DRFZ durchgeführten Studie zur Früherkennung der Rheumatoiden Arthritis CAPEA, zeigen sich für ADAPThERA ähnliche und für Rheuma-VOR etwas längere Beschwerdezeiträume als die dort angegebene Dauer von minimal mehr als drei Monaten (231). Eine vergleichbare Symptombdauer mit medianen 8 Wochen bzw. mittleren 12 Wochen bei der seronegativen RA und mittleren 11,8 Wochen bei der seropositiven RA wird für die 2018 veröffentlichte monozentrische Datenerhebung von Voigt et al. mit 1262 Patienten ausgewiesen (283). Resümierend liegt der Anteil der Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn eine Diagnose inklusive Therapieinitiierung erhielten, mit ungefähr 51% in ADAPThERA und knapp 38% in Rheuma-VOR über den für Deutschland verfügbaren Daten (258, 259). In der von Puchner et al. durchgeführten Studie, die eine Art Sichtungssprechstunde impliziert, wurden 43,1% der Patienten innerhalb von drei Monaten nach Beschwerdebeginn diagnostiziert (386).

Zieht man additiv zu den drei Monaten bis zur Therapieinitiierung die empfohlenen sechs Wochen vom Symptombeginn bis zum Rheumatologenkontakt hinzu, sinkt der Anteil auf fast 23% in ADAPThERA und 10% in Rheuma-VOR. Dieser liegt mit 46,2% wiederum deutlich unter den Anteilen der ESPOIR-Studie (241). Grundsätzlich ist der Erhebungszeitraum für die meisten vergleichbaren Kohorten inzwischen abgeschlossen oder wie für die ESPOIR-Studie (2002 bis 2005) seit Jahren beendet. Ihre Vergleichbarkeit ist daher eingeschränkt. Gegenwärtig sind eine zunehmende diagnostische Inzidenz und Prävalenz sowie eine steigende Lebenserwartung bei gleichzeitigem rheumatologischen Fachärztemangel zu verzeichnen. Zusammenfassend haben sich Beschwerdedauer und Wartezeiten auf einen Facharzttermin innerhalb von ADAPThERA und besonders bei Rheuma-VOR unter Beachtung der SARS-CoV-2-Pandemie überaus positiv entwickelt, da die frühestmögliche Diagnose optimalerweise innerhalb der ersten drei Monate nach Beschwerdebeginn in Kombination mit einer gezielten Therapieinitiierung die optimale Voraussetzung für das Erreichen einer Remission darstellt (17, 49, 95, 132, 133).

6.6 Krankheitsaktivität, Remission und Funktionsstatus von ADAPTERA und Rheuma-VOR

Bei der Diagnose der RA zeigten sowohl bei ADAPTERA als auch bei Rheuma-VOR ungefähr 90% der Patienten eine Krankheitsaktivität über dem remissionsspezifischen Grenzwert von 2,6 beim DAS28 BSG. Vergleichbare Anteile lagen bei Berücksichtigung des DAS28 CRP vor, während nur 3% der Patienten als nicht krankheitsaktiv anhand des SDAI klassifiziert wurden.

Fokussiert man sich auf den DAS28 BSG, der in den vergleichenden großen Versorgungsforschungsstudien verwendet wird, zeigt sich bei ADAPTERA und Rheuma-VOR mit $4,36 \pm 1,36$ respektive Rheuma-VOR $4,60 \pm 1,38$ eine geringere Krankheitsaktivität als in den anderen großen Früherkennungsstudien aus Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Kanada mit einer Anfangsaktivität von 4,74 bis 5,2, während die finnische RA-Frühhkohorte und die niederländische DREAM-Kohorte eine vergleichbare Krankheitsaktivität mit $4,3 \pm 1,3$ und $4,56 \pm 1,38$ darlegten (224-230, 232-239, 241-243). Vergleicht man die Krankheitsaktivität mit der deutschen CAPEA-Kohorte zeigt diese bei der Diagnose mit einem Wert von $4,8 \pm 1,4$ ebenso einen höheren DAS28 (231).

Bei den berücksichtigten Früherkennungsstudien wurde zusätzlich zur Krankheitsaktivität der Funktionsstatus bei der Diagnose erfasst, um die Kohorten besser verorten zu können. International wird üblicherweise der HAQ verwendet, während im deutschsprachigen Raum mit dem FFbH eine Alternative besteht. In ADAPTERA wurde sowohl der FFbH als auch der HAQ erhoben, während in Rheuma-VOR lediglich der FFbH zur Erfassung der Funktionskapazität genutzt wurde. Bei ADAPTERA betrug der HAQ bei der Diagnose im Mittel $1,01 \pm 0,68$. Er ist somit mit anderen RA-Frühhkohorten vergleichbar, die im Mittel $0,91 \pm 0,65$ (DREAM-Kohorte) bis $1,17 \pm 0,8$ (SERA-Kohorte) betragen (224-230, 232, 234-239, 241-245).

Betrachtet man das Einjahres-Follow-up bei ADAPTERA ist mit einem Scorerückgang von 0,22 Punkten von einer klinischen Verbesserung der Funktionskapazität auszugehen. Ebenso veränderte sich die sportliche Aktivität als weiterer adjuvanter Therapieaspekt positiv.

Der FFbH bei ADAPTERA und Rheuma-VOR betrug bei der Diagnose im Mittel 73,10 bzw. 71,98 Scorepunkte. Diese liegen geringfügig unter dem Scorewert der CAPEA-Kohorte mit 75,50. Bei der CAPEA-Kohorte existieren ebenso FFbH-Angaben zu einem Zwei-Jahres-Follow-up. Der Scorepunktwert lag bei vergleichbaren 74,4 (231). Obwohl bei ADAPTERA und Rheuma-VOR lediglich die Einjahresdaten berücksichtigt wurden, zeigte sich nach einem Jahr eine deutliche Verbesserung des Funktionsstatus von 75,25 auf 82,29 bei ADAPTERA und 72,91 auf 85,52 bei Rheuma-VOR. Grundsätzlich scheint sich aufgrund der medizinischen und somit diagnostischen Weiterentwicklung inklusive der Sensibilisierungen der Funktionsstatus bei der Diagnose innerhalb Deutschlands zu verbessern. Während der

Funktionsstatus im Jahr 1994 mit einer medianen Beschwerdedauer von einem Jahr mit 67% unter dem regelhaften Referenzwert der Unterstützung beziffert wurde, stieg dieser zum Diagnosezeitpunkt im Jahr 2016 auf 74% (25). Er ist somit vergleichbar mit CAPEA, ADAPThera und Rheuma-VOR (25, 231). Betrachtet man zusätzlich den Cut-off von 67%, ab dem eine Unterstützung der Betroffenen normalerweise notwendig ist, zeigten sich bei ADAPThera mit 33,9% und bei Rheuma-VOR mit 37,3% deutlich geringe Anteile als die vergleichbaren Daten zur ambulanten Versorgung mit 46% von Albrecht et al. aus dem Jahr 2018 (257, 263). In der Historie ergibt sich auch hier eine positive Entwicklung. Während 1994 noch 53% einen eingeschränkten Funktionsstatus angaben, waren es lediglich noch 36% der diagnostizierten Patienten im Jahr 2016 (25). Nach einem Jahr waren innerhalb der ADAPThera-Kohorte nur noch 21% der Erkrankten in der Funktion so stark eingeschränkt, dass sie Unterstützung benötigten, während der Anteil der Rheuma-VOR-Patienten mit 17,8% bei höchstens 67 Scorepunkten lag.

Alle Kohorten wurden gemäß den Leitlinien rheumatologisch betreut. Die Datenerhebungsfrequenzen unterschieden sich zwar in Abhängigkeit der Studie, jedoch lag von allen Kohorten die Krankheitsaktivität nach einem Jahr vor und somit der Anteil der in Remission befindlichen Patienten. Es überrascht nicht, dass aufgrund der Therapie die Krankheitsaktivität deutlich abnimmt.

Berücksichtigt man den einjährigen Längsschnitt der Patienten in beiden Studien, zeigte sich ein Rückgang der Krankheitsaktivität und eine Verbesserung bei fast allen erfassten Parametern. In ADAPThera reduzierte sich die anfängliche Aktivität von durchschnittlich 4,35 auf 2,56 und somit unter den Remissions-Cut-off-Wert. Ein simultanes Bild zeigte sich beim DAS28 CRP mit einem Rückgang von 3,54 auf 1,91. Hingegen zeigte der SDAI zwar auch einen deutlichen Rückgang von ursprünglichen 20,64 Scorepunkten auf mittlere 6,87 Scorepunkte, jedoch ist dieser doppelt so hoch wie der Cut-off der Remission. Vergleichbare Rückgänge sind auch bei Rheuma-VOR zu verzeichnen. Hier erreichte keiner der Scores (DAS28 BSG von 4,60 auf 2,94, DAS28 CRP von 4,23 auf 2,67, SDAI von 24,41 auf 10,30 und der subjektive RADAI von 4,53 auf 2,68) im Durchschnitt den Cut-off-Wert zur jeweiligen Remission. Gemäß den EULAR-Kriterien deutet bei beiden Studien die Höhe des Rückgangs der Krankheitsaktivität auf ein gutes Ansprechen auf die Therapie hin (335, 399). Der Medikationsstatus innerhalb von ADAPThera und Rheuma-VOR wurde zu allen Erhebungszeitpunkten erfasst, jedoch im Zuge dieser Ausarbeitung nicht weiter berücksichtigt. Daher kann die Option auf eine DMARD-freie Remission nicht zusätzlich berücksichtigt werden. In Abhängigkeit von der Erfassung der Krankheitsaktivität befanden sich in ADAPThera anhand des DAS28 BSG 58,2%, des DAS28 CRP 73,2% und des SDAI 40,3% der Patienten ein Jahr nach Therapiebeginn in Remission. Innerhalb von Rheuma-VOR zeichnete sich ein minimal schlechteres Bild ab. Hier betrug der Anteil der sich in Remission

befindenden Patienten anhand des DAS28 BSG 43,6%, des DAS28 CRP 44,7% und des SDAI 18,0%. Vergleicht man den Anteil der Patienten innerhalb von ADAPThera und Rheuma-VOR, die sich nach Diagnose und demnach nach Therapieinitiierung in Remission befanden mit dem Anteil der europäischen und nordamerikanischen RA-Frühkohorten wie DREAM (61,7%), ERAN (25,0%), ESPOIR (51,4%), SERA (42,0%), CATCH (47,0%) und die finnische Kohorte (71,0%) anhand des DAS28 BSG, liegen die ADAPThera- und die Rheuma-VOR-Quoten im vergleichbaren Bereich (227, 228, 232, 236-238, 243). Im Abgleich mit der deutschen CAPEA-Kohorte aus dem Jahr 2010 bis 2013 mit einem Remissionsanteil von 41% nach einem Jahr liegt ADAPThera deutlich über diesem Anteil, während Rheuma-VOR vergleichbar ist (231). Auffällig ist der geringe Remissionsanteil von 25% innerhalb der ERAN-Kohorte. Dieser ist möglicherweise damit zu begründen, dass die Forschungsgruppe von Kiely et al. zwar einen Zeitraum von 5 Monaten (IQR 3 bis 12) bis zu einem ambulanten Termin beschrieb, jedoch das dritte Quartil 12 Monate betrug und der Zeitraum vom Symptom- bis zum Therapiebeginn mit DMARDs mit medianen 8 Monaten (IQR 4 bis 13) ausgewiesen wurde (235, 236).

Fokussiert man gesondert die DAS28 BSG- und DAS28 CRP-Werte fällt auf, dass die DAS28 BSG-Werte bei ADAPThera um 0,75 Punkte und bei Rheuma-VOR um 0,3 Punkte höher sind als die DAS28 CRP-Werte. In Übereinstimmung mit der Literatur wird ein Cut-off-Wert zur Remission beim DAS28 CRP von 2,3 anstatt der 2,6 des DAS28 BSG angenommen (64, 87, 88, 123, 124, 399). Zudem resümieren einige Autoren in ihren Publikationen, dass der DAS28 CRP zur Überschätzung der Remission bzw. Unterschätzung der Erkrankungsaktivität neigt (121, 123, 125, 400-402). Grundsätzlich ist die Erfassung der Remission anhand des DAS28 kritisch zu betrachten. Beim DAS28 BSG $< 3,2$ bzw. $< 2,6$ ist von einer radiologischen und folglich von einer funktionellen Verschlechterung auszugehen (90, 128). Dementsprechend wird in den internationalen Empfehlungen und in der aktuellen deutschen S2e-Leitlinie von 2018 auf die Erfassung mithilfe des SDAI verwiesen, um den Remissionsstatus zu bestimmen (49, 50, 64, 90, 95, 96). In der Literatur wird zumeist von einer Remission gesprochen, wenn die Erkrankungsaktivität mindestens sechs Monate unter den Referenzwerten liegt (403). Bei Berücksichtigung des SDAI-Grenzwerts von 3,3 für eine Remission innerhalb des ersten Jahres unterschritten 40,3% der ADAPThera- und 18,0% der Rheuma-VOR-Patienten diesen und lagen damit deutlich unter den Angaben der beiden DAS28-Versionen. Dies unterstreicht die eher konservative Erfassung durch den SDAI.

Der SDAI wurde neben der ADAPThera- und Rheuma-VOR-Studie auch in der CATCH-, ESPOIR- und SERA-Kohorte erhoben. In der ESPOIR-Kohorte wurde eine SDAI-Remission beschrieben, die nach einem halben und/oder nach einem Jahr von 30,8% der RA-Patienten erreicht wurde. Eine weitere ESPOIR-Publikation ermittelte in der RA-Gruppe eine Remissionsquote von 15,7% und in der ESPOIR-RA-Frühkohorte von 18% nach sechs

Monaten (238, 243). Bei der SERA-Studie von Dale et al. wurde die SDAI-Remissionsquote auf 27% nach einem Jahr und 31% nach zwei Jahren beziffert (237). Eine der CATCH-Kohorten gab hingegen an, dass lediglich 10,6% der Patienten, die ein Follow-up von weniger als zwei Jahren auswiesen, in Remission gelangten (234). Somit liegen die Quoten zwischen oder sogar unter Rheuma-VOR und ADAPThERA.

Ein vergleichbares Bild zeichnet sich bei Berücksichtigung der gesamten Kohorte und der Ausweitung von ADAPThERA auf vier Jahre ab. Einen simultanen Verlauf zeigte Rheuma-VOR im ersten Jahr und ließ eine ähnliche Entwicklung in den Folgejahren erwarten. Im Zuge der Versorgung wurden die Patienten der Rheuma-VOR-Studie regelmäßig alle drei Monate ohne weitere Datenerfassung ärztlich gesehen. Während des Studienzeitraums von ADAPThERA wurden alle drei Monate die Daten erhoben und die Krankheitsaktivität bestimmt, während in Rheuma-VOR eine einmalige Follow-up-Erhebung ein Jahr nach Einschluss erfolgte. Berücksichtigt man die Literatur, sind solche Erhebungsintervalle üblich (224-231, 234-240, 243, 245). Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit Rheuma-VOR wurden in ADAPThERA die Jahresvisiten berücksichtigt. Die jährliche Erhebung kann als möglicher Bias resümiert werden, da Patienten mit einer bestehenden Krankheitsaktivität rheumatologisch engmaschig gesehen werden sollten, um den Remissionsstatus zu erfassen und deren Erkrankungssituation und gegebenenfalls die Therapie zu optimieren (17, 240, 404, 405). Dies ist in der Regelversorgung mit einem dreimonatigen Zeitintervall bereits definiert. Gleichzeitig erfordert diese Vorgehensweise, vorwiegend innerhalb des ersten Jahres und in Kombination mit einer umfassenden Datenerhebung, einen enormen personellen Aufwand. Dies steht wiederum in Konflikt mit der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. Daher entschied man sich für einen Mittelweg mit quartalsweiser Untersuchung der Patienten und einer jährlichen Datenerhebung.

Mit diesem Schritt erfolgte in ADAPThERA der Wechsel von einer longitudinalen zu einer punktuell kontinuierlichen Darstellung. Es war nun theoretisch möglich, dass ein Patient innerhalb des Jahres einen Schub erfährt und sich die Krankheitsaktivität bei Erfassung wieder auf Remissionsniveau befindet. Jedoch konnten die bereits 2019 publizierten ADAPThERA-Daten und eine Subkohorte mit einem dreimonatigen Erfassungsintervall über zwei Jahre hinweg das Erreichen und das Halten einer dauerhaften Remission belegen (290). Es kristallisierte sich heraus, dass der DAS28 bei der Diagnose und folglich auch die Früherkennung neben dem Therapieansprechen innerhalb von drei Monaten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Remission einhergehen (290). Additiv konnte mit der ABROAD-, CATCH-, DREAM-, ERAN- und ESPOIR-Kohorte ein Zusammenhang zwischen dem DAS28 und bei einer weiteren gepoolten Patientenkohorte anhand des DAS28, dem SDAI und dem CDAI bei der Diagnose und dem Erreichen bzw. Anhalten der Remission detektiert werden (224-227, 234, 235, 240, 243, 406, 407).

Konsequenterweise geht ein frühes und dauerhaftes Erreichen der Remission mit deutlich verbesserten klinischen Outcomes einher (159, 225-227, 234, 243, 405, 408). Dies ist jedoch abhängig von der jeweiligen Adhärenz des Patienten (223). Grundsätzlich zu berücksichtigen ist hierbei der Faktor „Zeitpunkt der Diagnose“ unter dem Aspekt eines zeitgemäßen Managements der RA. Anhand der australischen OPAL-Studie konnte im Zeitraum von 2009 bis 2014 gezeigt werden, dass der Anteil der sich in Remission befindenden Patienten kontinuierlich zunahm, während der Anteil derer mit einer mittleren oder hohen Krankheitsaktivität sukzessiv abnahm (409).

Fokussiert man sich auf das Follow-up, ist vor allem bei Rheuma-VOR festzuhalten, dass aufgrund der kürzeren Laufzeit und des Einjahresverlaufs insgesamt 121 Patienten aufgrund des Studiendesigns und dem Einschlussdatum nach dem 01.01.2020 nicht mehr bei der Visite 2 berücksichtigt werden konnten. Bei ADAPTERA betraf diese Besonderheit lediglich 17 Patienten. Dementsprechend wäre in Abhängigkeit des Studiendesigns vorwiegend bei Rheuma-VOR eine deutliche höhere Follow-up-Quote möglich gewesen als die erreichten 51,4%.

Betrachtet man die Daten des ADAPTERA-Exkurses über den Vierjahresverlauf, zeigt sich bei den 37 Patienten beim DAS28 und SDAI ein signifikanter Rückgang der Krankheitsaktivität hin zu einem durchschnittlichen Unterschreiten des Remissions-Cut-off-Werts von $< 2,6$ außer bei Visite 4 beim DAS28 BSG und über alle Visiten hinweg beim DAS28 CRP (Cut-off $< 2,3$). Hinsichtlich der Standardabweichung und der maximalen Werte ergab sich bei jeder Jahresvisite ein Überschreiten der Cut-off-Werte bis zu einer hohen Krankheitsaktivität. Beim SDAI unterschreitet der Mittelwert zu keinem Zeitpunkt den Cut-off von $< 3,3$ Scorepunkten. Anhand des DAS28 BSG bzw. DAS28 CRP waren nach einem Jahr bereits knapp 63 bzw. 80% der Patienten in Remission. Auch in den Folgejahren blieben die Quoten mit 60 bis nahezu 89% sehr hoch. Laut SDAI befanden sich nach einem Jahr etwas mehr als 35% der 37 analysierten Patienten in Remission. Der Anteil erreichte im Verlauf der vier Jahre ein Maximum von 50,0%. Zu berücksichtigen ist die verhältnismäßig hohe Anzahl an Ausreißerwerten. Es war anhand der Darstellung nicht möglich, intraindividuelle Verläufe nachzuvollziehen. Somit kann geschlussfolgert werden, dass sich der jeweilige Anteil der Patienten zum Messzeitpunkt in Remission befand.

Die DREAM-Kohorte stellt die verschiedenen Aspekte der Remission dar. Nach drei bzw. sechs Monaten befanden sich 38,2 respektive 51,6% der Patienten in Remission, während in einer Subkohortenanalyse im Gesamterhebungszeitraum von drei Jahren bei 70,5% der Studienteilnehmer mindestens einmal eine anhaltende Remission gemäß der Annahmedauer von ≥ 6 Monaten erreicht wurde (225, 227). Dies entspricht mit 74,8% in etwa den Daten der ADAPTERA-Subkohorte (290). In dieser wurde eine mediane anhaltende Erstremission bei 66,0 bzw. 49,3% der Patienten von mindestens sechs und zwölf Monaten verzeichnet (290).

Die Remission wurde bei der DREAM-Kohorte erstmalig nach ungefähr 14 medianen Monaten erreicht und hielt im Median 18 Monate an (225). Die ERAN-Studie beschreibt bei 28% der Studienteilnehmer nach zwei Jahren und bei 33% nach drei Jahren einen DAS28 Score $< 2,6$ (236). In der kanadischen CATCH-Studie, der schottischen SERA-Studie und der deutschen CAPEA-Kohorte wurden die Daten mitunter über 24 Monate hinweg ausgewertet. Während der mittlere DAS28 bei der SERA-Kohorte signifikant nach 24 Monaten bei $3,01 \pm 1,40$ blieb, wurde der jeweilige Remissions-Cut-off im Mittel nicht erreicht. In der CAPEA-Kohorte blieb der Anteil der Patienten nach diesen sechs Monaten, die sich anhand des DAS28 in Remission befanden, mit ungefähr 40% bis zum Erhebungsende nach zwei Jahren konstant (231). Eine Remission anhand des SDAI bei SERA war nach zwei Jahren bei 31% der Patienten erkennbar und lag somit etwas unterhalb der ADAPThera-Quote mit 35% (237). Die höchste Scoreabnahme wurde zumeist beim DAS28 und dem SDAI innerhalb der ersten sechs Monate verzeichnet (231, 237). Die CATCH-Studie weist eine SDAI-Remission im Zeitraum von 2 bis ≥ 5 Jahren von 28,7 bis 57,1% aus (234). Bei einer Subkohorte innerhalb der CATCH-Studie sank der DAS28 von 4,53 Scorepunkten bei der Diagnose auf einen Mittelwert von 2,29 nach zwei Jahren (229). In der ESPOIR-Kohorte wurden die Daten hingegen alle sechs Monate erfasst und nach einem, drei und fünf Jahren abgebildet. Nach sechs Monaten waren 26,8% und nach einem Jahr 51,4% der Patienten in Remission (238, 243). Zudem weisen die fünf Erfassungsjahre einen vergleichbaren Verlauf der DAS28-Aktivität mit den ADAPThera-Daten aus. Nach drei Jahren befanden sich zum Erfassungszeitraum 81,0% der 155 inkludierten Patienten in Remission, während es in ADAPThera anhand des DAS28 BSG 60,0% respektive 84,38% anhand des DAS28 CRP waren (240). Eine ebenso positive Entwicklung nahm die DREAM-Kohorte, in der sich auf Basis des DAS28 BSG nach drei Jahren 63,0% respektive 68,8% nach fünf Jahren in Remission befanden (227). Anhand des SDAI waren in der ESPOIR-Kohorte 56,0% nach drei Jahren in Remission, während die ADAPThera-Patienten mit 38,71% eine geringere Quote aufwiesen (240). Fünf Jahre nach der Diagnose lag der Anteil an Patienten, die sich in Remission befanden, anhand des DAS28 bei 80,7% und anhand des SDAI bei 59,6% auf einem vergleichbaren Niveau wie nach drei Jahren (240).

Da es sich bei der RA um eine schubförmig verlaufende Erkrankung handelt, ändert sich die Entzündungsaktivität per se aufgrund des Faktors Zeit. In der Studie von Bykerk et al. die im Wesentlichen die Schübe einer RA berücksichtigt, beschrieben 74% der Patienten bereits einen Schub in den sechs Monaten vor Studienteilnahme. In den ersten sechs Monaten nach Studieneinschluss gaben 59% der Patienten einen Schub an. Die Schubdauer ging bei 30% der Patienten über einen Zeitraum von wenigen Tagen bis zu mehr als zwei Wochen. Zu berücksichtigen ist, dass lediglich 13% der RA-Patienten eine Erkrankungsdauer von weniger als zwei Jahren angegeben hatten (52). Eine weitere Veröffentlichung von Bartlett et al.

beschreibt, dass bei über der Hälfte der Patienten (55%) der Schub länger als zwei Wochen anhielt (53). Berücksichtigt man die medianen Wartezeiten bei ADAPThera und Rheuma-VOR von 20 Tagen (MW 23,89 ± 18,18) respektive 31 Tagen (MW 37,78 ± 33,60) und inkludiert die mediane Beschwerdedauer von 3 Monaten bei ADAPThera und die mittlere Beschwerdedauer von ungefähr 5,5 Monaten sowie die mediane Beschwerdedauer von 5 Monaten bei Rheuma-VOR bei mittleren 15,7 Monaten ist der Schubstatus zum Zeitpunkt der Diagnose ein potenziell zu berücksichtigender Punkt. Im Literaturabgleich weist ADAPThera sowohl die geringste Krankheitsaktivität als auch die geringste Beschwerdedauer auf, während die CAPEA-Kohorte bei vergleichbarer mittlerer Beschwerdedauer einen um ungefähr einen halben Punkt höheren DAS28 aufweist (231). Beleuchtet man diesen möglichen Zusammenhang der Beschwerdedauer und der Wartezeit auf einen Facharzttermin innerhalb der beiden Studien, zeigen sich heterogene Ergebnisse.

Während bei ADAPThera lediglich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität (DAS28 BSG) und dem Zeitraum von der Meldung der Verdachtsdiagnose bis zur Diagnose besteht, ergibt sich bei Rheuma-VOR sowohl für die Zeit von der Anmeldung bis zum Rheumatologentermin als auch für die Zeit der Beschwerdedauer bis zum Termin ein signifikanter Zusammenhang mit der Erkrankungsaktivität, obwohl der Korrelationskoeffizient bei ADAPThera mit maximal $r = -0,224$ und bei Rheuma-VOR mit maximal $r = -0,217$ gering ist. Zur Erfassung dienten hierbei der DAS28 BSG, der DAS28 CRP und der SDAI. Mit dem rein subjektiven RADAI konnte kein Zusammenhang zwischen den überprüften Parametern festgestellt werden. Somit scheint der Faktor Zeit bei der Erkrankungsaktivität eine diffuse Rolle zu spielen. Anzunehmen wäre, dass der Patient zunächst einen Schub abwartet, um die Beschwerden einordnen zu können. Im nächsten Schritt könnte der Hausarzt/Allgemeinmediziner mit einer Verdachtsdiagnose eine rheumatische Erkrankung in Betracht ziehen. Wie die Daten von Stack et al. belegen, benötigt ein betroffener Patient in der Regelversorgung bis zu vier Besuche beim Hausarzt/Allgemeinmediziner, um eine Überweisung zum Rheumatologen zu erhalten (233). Es ist möglich, dass die Beschwerden bis dahin bereits abgeklungen sind und mit dem Termin bis zum nächsten Schub gewartet werden muss. Alternativ könnte der Hausarzt/Allgemeinmediziner eine Therapie mit Cortison initiiert haben. Ebenso kann es sein, dass der Patient sich zum Termin aufgrund der Wartezeit wieder im Schub befindet. Bei Rheuma-VOR zeigte sich, dass Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Beschwerdebeginn diagnostiziert wurden, eine höhere Erkrankungsaktivität hatten als Personen, die länger warten mussten. Das gleiche Muster wiederholte sich bei der Beschwerdedauer von einem Jahr. Hingegen zeigte die sehr kurze Wartezeit von sechs Wochen als Cut-off keine Unterschiede in der Aktivität. Krankheitsaktivität und Schub sind variabel und verweisen auf den situativen Zustand des Patienten. Dagegen sind Gelenkdestruktionen zumeist irreversibel, sodass die Anzahl der Schübe und die

Krankheitsaktivität so schnell wie möglich auf das therapeutisch mögliche Minimum reduziert werden sollten, um die Remission zu erreichen oder zu halten. Als Hauptgrund für die unterschiedlichen Remissionsquoten wird innerhalb der berücksichtigten Kohorten die Medikation und vor allem der Zeitpunkt des Beginns der csDMARD- respektive bDMARDS-Therapie genannt (226, 227, 230-232, 234-237). Folglich nimmt die Zeit vom Symptombeginn bis zur Therapieinitiierung die Schlüsselrolle ein. Diese geht Hand in Hand mit dem Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnostik, sodass dort nur mit marginalen Verzögerungen zu rechnen ist. Barber et al. beschreiben innerhalb der CATCH-Kohorte einen medianen Zeitraum von einem Tag. Eine DMARD-Therapie erhielten 75% der Patienten innerhalb von zwei Wochen (230). Anhand klinischer RA-Daten aus dem niederländischen Leiden und der französischen ESPOIR-Kohorte wurde ein Zeitraum von 14,9 Wochen bzw. 19,1 Wochen ermittelt, innerhalb dessen ein gutes therapeutisches Ansprechen vorliegt (134).

6.7 Stärken und Limitationen von ADAPTERA und Rheuma-VOR

Die beiden Netzwerkstudien ADAPTERA und Rheuma-VOR bilden die Regelversorgung und die alltägliche Versorgungssituation innerhalb von Rheinland-Pfalz ab. ADAPTERA stellt dabei vorrangig die strukturelle Basis dar, die das Fundament für eine Erweiterung mit den Erkrankungsbildern der PsA und der axSpA und eine Ausweitung auf insgesamt vier Bundesländer ermöglicht hat. In Rheuma-VOR kann aufgrund der Erfassung von 20% der Bevölkerung von einer nationalen Repräsentanz ausgegangen werden. Im Speziellen muss innerhalb von Rheinland-Pfalz die starke Zentralisation beim Übergang von ADAPTERA zu Rheuma-VOR berücksichtigt werden. Beide Netzwerke bieten neben dem Kernelement der koordinierten Kooperation mithilfe eines zentralen Koordinationszentrums ein Potpourri von Versorgungsoptimierungsansätzen. Hierzu zählen die Koordinationszentren, die Verdachtsdiagnostik und deren Meldung per App oder die Sichtungssprechstunde. Ebenso erweisen sich die dezentralen Ansätze in rheumatologisch unterversorgten Regionen wie das periphere Screening, die Telerheumakonferenz oder die Rheuma-Bustour als vielversprechend und zielführend. Diese Maßnahmen stellen unter den vorhandenen Ressourcen den bestmöglichen Weg dar, die rheumatische Versorgung adäquat zu gewährleisten und aufrechtzuerhalten. Hervorzuheben ist, dass Rheuma-VOR während der Förderphase in etwas solch hohe Versorgungskapazitäten bereitstellte wie alle anderen Maßnahmen der Früherkennung in Deutschland zusammen (282). Für die RA wurde im Jahr 2010 eine Weiterbetreuungsquote von 96,5% und für die undifferenzierte Polyarthritiden von 87,7% angegeben (258). Diese quartalsweise durchgeführte kontinuierliche Weiterbetreuung unterstreicht, dass selbst durch die Implementierung einer Triage inklusive der Sichtungssprechstunde lediglich eine temporäre Ressourcenoptimierung stattfinden kann, deren Kapazität limitiert ist. Hinzu kommt ein grundsätzlicher Anstieg der Diagnosen (26).

Folglich wird sich die Versorgungssituation bei zunehmendem Betreuungsbedarf aufgrund des medizinischen Fortschritts nur marginal verbessern. Daher wird es notwendig sein, flexible und adaptierbare Ansätze in die Versorgung zu implementieren. Das zusätzliche Ziel, die Hausärzte/Allgemeinmediziner in ihrer Schlüsselrolle zu stärken, wurde ebenfalls erreicht. Solche kreativen und umfassenden Ansätze, wie bei ADAPThera und Rheuma-VOR umgesetzt, sind notwendig, um primär die Versorgungsempfehlungen der leitlinienerstellenden Instanzen in den ländlichen und unterversorgten Regionen annähernd einzuhalten und gleichzeitig die ärztlichen Ressourcen zu entlasten.

Unter wissenschaftlichen Aspekten bieten die beiden epidemiologischen Studien mit ihrer multizentrischen Struktur und ihren heterogenen Untersuchungszahlen Bias-Ansätze in der Erhebung und in der Datenvollständigkeit. Anfängliche strukturelle und organisatorische Herausforderungen in ADAPThera wie eine zentrale Planungs-, Problemlösungs-, Organisations-, Überwachungs- und Dokumentationsinstanz konnten im Zuge von Rheuma-VOR durch die implementierte Studienzentrale nahezu eliminiert werden. Dadurch erfuhr die Studienqualität eine substantielle Steigerung. Zudem konnte der Anteil an fehlenden Daten, der noch bei ADAPThera bestand, aufgrund einer vollständigen Aufarbeitung deutlich reduziert werden. Die Motivation der Patienten zur Teilnahme an den Maßnahmen der Früherkennung ist als sehr hoch einzuschätzen. Bei den teilnehmenden Rheumatologen änderte sich die Einstellung im Laufe der Zeit und explizit beim Übergang von ADAPThera zur Rheuma-VOR in eine eher negative Richtung aufgrund kapazitiver Engpässe. Dementsprechend nahmen die Universitätsmedizin Mainz und das Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Rheuma-VOR eine deutlich zentralere Rolle ein. Erfreulich hierbei ist, dass die Distanz keine ausschlaggebende Rolle bei der Wahrnehmung eines Termins zu spielen scheint. Innerhalb von Rheuma-VOR konnte die hohe Screeningqualität anhand eines geringen Anteils an falsch-negativen Diagnosen gezeigt werden.

Ein wesentlicher Diskussionspunkt ist die Risikostratifizierung auf Ebene des Koordinationszentrums, da bis auf die genannte Nachverfolgung der Sichtungssprechstunde keinerlei Überprüfung und Verifizierung der Diagnose stattfand und auf dieser Ebene Patienten fälschlicherweise als nicht rheumakrank diagnostiziert und in die Regelversorgung rückgeführt wurden. Zur Befürwortung des Systems trägt bei, dass der Patient bei Ausschluss lediglich nicht mehr im ehemaligen ADAPThera und jetzigen Rheuma-VOR-Netzwerk zu einer schnelleren Diagnose berücksichtigt wird. Er kann jedoch bei jedem niedergelassenen Rheumatologen einen Termin im Rahmen der Regelversorgung erhalten. Wie bei allen Formen der Triage stellt sich der Aspekt der ethischen Vertretbarkeit als größte Herausforderung dar, insbesondere wenn man die Verkürzung der Wartezeiten und den damit einhergehenden besseren klinischen Outcome und den ökonomischen Vorteil berücksichtigt. Um eine rechtzeitige Diagnosestellung zu realisieren, bedarf es einer Zunahme der Anzahl an

Rheumatologen. Deren Rekrutierung sollte bereits während des Studiums beginnen. Ergänzend könnten regelmäßige Kompetenzveranstaltungen vonseiten des BDRh und der DGRh die gegenwärtige Situation in Deutschland verbessern (410). Weiterhin bedarf es zusätzlicher Weiterbildungsstellen, einem Ausbau der Frühdiagnostik und sektorübergreifender Versorgungsstrukturen (246, 411). Dies ist auf struktureller Ebene jedoch aktuell nicht abzusehen. Die Literatur- und Trendanalyse von Pallua und Schirmer aus dem Jahr 2021 hebt die aktuellen und notwendigen Kernelemente der rheumatologischen Versorgung hervor. Auf Versorgungsebene werden Qualitätsstandards und Qualitätsindikatoren im Allgemeinen sowie die Target-to-Treat-Therapie als grundlegendes Paradigma identifiziert. Zusätzlich könnten durch den Einsatz multidisziplinärer Teams verschiedene Qualitätsmerkmale wie die Polypharmazie und die Datenerfassung auf einen besseren Stand gebracht werden (412).

Bedeutsam ist schließlich eine kontinuierliche, koordinierte und qualitativ hochwertige Zusammenarbeit, vorrangig zwischen den Hausärzten/Allgemeinmedizinern und den Rheumatologen, um eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten (413). Dieses anvisierte Ziel kann durch ein multiprofessionelles Koordinationszentrum erreicht werden.

6.8 Fazit und Ausblick

Das in ADAPThERA und Rheuma-VOR verfolgte Konzept der koordinierten Zusammenarbeit und Risikostratifizierung ist nicht nur auf rheumatische Erkrankungen anzuwenden, sondern lässt sich auch auf andere Krankheitsbilder mit kritischen Verläufen und Engpässen in der Versorgung (z. B. Neurologie, Psychiatrie) übertragen. ADAPThERA und Rheuma-VOR stellen ein allgemein flexibles und adaptierbares Handlungs- und Strukturmodell für die umfassende Versorgung von rheumatischen Krankheitsbildern dar. Die Stärke liegt dabei in der Optimierung des Faktors Zeit im Sinne der Verkürzung der Beschwerdedauer und der Reduktion der Zeitspanne bis zum rheumatologischen Abklärungstermin. Dies ist wiederum für das Ansprechen auf die Therapie und das Gesamtergebnis entscheidend. Wohl wissend sind die in ADAPThERA und Rheuma-VOR eingeführten Strukturen zielführende und vielversprechende Ansatzpunkte zur Versorgungsoptimierung, jedoch werden auch diese Möglichkeiten kurz- bis mittelfristig erschöpft sein. Dies ist nicht zuletzt dem notwendigen Versorgungskonzept geschuldet, dass Patienten lebenslang, optimalerweise, jedes Quartal rheumatologisch gesehen werden müssen. Mittel- bis langfristig bedarf es weiterer Lösungsansätze wie die Kooperationsintensivierung mit Hausärzten/Allgemeinmedizinern, die Delegation ärztlicher Leistungen und die Forcierung der Rekrutierung rheumatologischer Nachwuchskräfte, da jeder Optimierungsansatz in seiner Effektivität und Effizienz limitiert ist. Zusammenfassend konnte in ADAPThERA und Rheuma-VOR gezeigt werden, dass sich die Krankheitsaktivität sowie die erfassten physischen und psychischen Parameter innerhalb des

ersten Jahres nach Diagnose positiv entwickelt haben. Mit der Sichtung und Selektion von Anmeldungen möglicher RA-Verdachtsfälle durch die Primärversorger in zentralen Koordinationszentren in Kombination mit den niedergelassenen Ärzten in rheumatologischen Schwerpunktpraxen kann die Effektivität der Früherkennung und Versorgung gesteigert werden. Letztere fungieren neben der Universitätsmedizin Mainz und dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz als dezentrale Zentren, um eine mögliche Verdachtsdiagnose zu verwerfen oder zu bestätigen. Aufgrund der zeitnahen, leitliniengerechten, schnellen Diagnose und Therapieeinleitung kann der Outcome anhaltend gesteigert werden. Für Rheinland-Pfalz wurde zusätzlich ein Ethikvotum eingeholt, um konsekutiv bis zu zwei weitere Follow-up-Visiten innerhalb von Rheuma-VOR zu erfassen und weitere Verlaufsdaten und Optimierungsansätze zu erhalten. Ebenso wurden die Meldemöglichkeiten der Verdachtsdiagnosen bereits um die der Kollagenosen und der Vaskulitiden erweitert.

7. Zusammenfassung/Abstract

Zusammenfassung

Schlüsselwörter: Rheumatoide Arthritis, Beschwerdedauer, Wartezeiten, Remission, Früherkennung

Hintergrund: Bei der Rheumatoiden Arthritis spielt die Beschwerdedauer für den Therapieverlauf eine essenzielle Rolle. Dies steht jedoch im Kontrast zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. ADAPThERA und die daraus weiterentwickelte Rheuma-VOR-Studie forcieren eine schnellstmögliche Diagnose bei gleichzeitiger Entlastung des Rheumatologen.

Material und Methoden: Mithilfe multidisziplinärer Koordinationszentren wird eine strukturierte Triage und eine koordinierte Kooperation zwischen den Versorgungsebenen durchgeführt. Bei Einschluss und im Einjahres-Follow-up füllen der Arzt und der Patient Fragebogen zur Krankheitsaktivität, zur Versorgung sowie zu physischen und psychischen Parametern aus.

Ergebnisse: Während ADAPThERA erfolgten 1338 Anmeldungen und 454 Patienten wurden erfasst. Die Beschwerdedauer betrug 0,25 Jahre (1./3. Quartil: 0,16/0,50) bei einer Wartezeit von 20 Tagen (1./3. Quartil: 12/31). Bei Rheuma-VOR gab es 1959 Verdachtsdiagnosen und 401 Patienten stellten die Studienkohorte. Die Patienten beschrieben eine Beschwerdedauer von 0,42 Jahren (1./3. Quartil: 0,17/0,83) und warteten 31 Tage (1./3. Quartil: 14/51) auf einen Termin. Die Fahrdistanz lag jeweils bei medianen 35 km. Während kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der Entfernung detektiert wurde, zeigte sich eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der Beschwerdedauer respektive der Wartezeit. Im Jahresverlauf zeichnete sich in beiden Studien ein Rückgang der Krankheitsaktivität ($p < 0,01$) und eine Verbesserung fast aller erfassten Parameter ab.

Zusätzlich bestand in ADAPThERA eine anhaltende Remission über vier Jahre hinweg ($p < 0,01$).

Diskussion: Beide Studien bieten eine flächendeckende einfach umzusetzende, individuelle und anpassbare Struktur, um dem rheumatologischen Versorgungseingpass pragmatisch entgegenzutreten.

Abstract

Keywords: Rheumatoid arthritis, symptom duration, waiting time, remission, early recognition

Background: In rheumatoid arthritis, the duration of symptoms until diagnosis is essential for improving clinical outcomes. Unfortunately, this contrasts the current healthcare situation in Germany. The aim of ADAPThERA and the follow-up study Rheuma-VOR is to improve early diagnosis while saving rheumatological resources at the same time.

Materials and methods: Based on multidisciplinary coordination centers, structured triage and coordinated cooperation between the levels of care are carried out. At inclusion and during the one-year follow-up, the physician and the patient complete questionnaires on disease activity, healthcare, and physical and psychological parameters.

Results: During ADAPThERA, 1338 registrations were made, and 454 patients were included. The duration of symptoms was 0.25 years (1st/3rd quartile: 0.16/0.50) with a waiting time of 20 days (1st/3rd quartile: 12/31). In Rheuma-VOR 1959 suspected diagnoses were placed, and 401 patients constituted the study cohort. Patients described a symptom duration of 0.42 years (1st/3rd quartile: 0.17/0.83) and waited 31 days (1st/3rd quartile: 14/51) for an appointment. Driving distance showed in both studies a median of 35 km. While no correlation was detected between disease activity and distance, there was a correlation between disease activity and the duration of symptoms, respectively waiting time. During the first year, both studies showed a decrease in disease activity ($p < 0.01$) and an improvement in almost all recorded parameters. ADAPThERA showed a sustained remission over four years ($p < 0.01$).

Conclusion: Both studies offer a nationwide, easy-to-implement, individualized, and customizable structure to pragmatically address the rheumatology care shortage.

8. Literaturverzeichnis

1. Hammer M. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen - Einteilung. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, editors. Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 133-4.
2. Schoen R. Einteilung der rheumatischen Erkrankungen. In: Schoen R, Böni A, Miehle K, editors. Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Berlin: Springer; 1970. p. 1-4.

3. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? Zeitschrift für Rheumatologie. 2016;75:346-53.
4. Garrod AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly; 1859.
5. Landré-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive? (Nachdruck 2001). Paris Imprimerie Brosson 1800.
6. Aretaeus tC. The Extant Works - Translated by Francis Adams. London: The Sydenham Society; 1856.
7. Boonen A, van de Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. BMJ. 1997;315(7123):1704-8.
8. Schneider M. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen - Rheumatoide Arthritis. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, editors. Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 134-58.
9. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study. Z Rheumatol. 2016;75(8):819-27.
10. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1576-82.
11. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1463-71.
12. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int. 2021;41(5):863-77.
13. Källberg H, Vieira V, Holmqvist M, Hart JE, Costenbader KH, Bengtsson C, et al. Regional differences regarding risk of developing rheumatoid arthritis in Stockholm County, Sweden: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. Scand J Rheumatol. 2013;42(5):337-43.

14. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1664-70.
15. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Nikkarinen M. Regional differences in the incidence of rheumatoid arthritis in Finland in 1995. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):128-32.
16. Symmons D, Turner G, Webb R. Epidemiology and the rheumatic diseases. *Textbook of Rheumatology.* 4 ed: Oxford University Press, Oxford; 2013. p. 203-11.
17. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management of early rheumatoid arthritis : Interdisciplinary guideline. *Z Rheumatol.* 2020;79(Suppl 1):1-38.
18. Liao K, Karlson E. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. MC H, AJ S, JS S, MH WM, editors. Philadelphia: Elsevier; 2015.
19. Kiadaliri AA, Kristensen LE, Englund M. Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990–2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2018;47(2):1-101.
20. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21.
21. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;79:33-44.
22. Zink A. Healthcare research in rheumatology. Current state. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2014;73(2):115-22.
23. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):71-7.
24. Callhoff J, Albrecht K, Hoffmann F, Poddubnyy D, Gunther KP, Zink A. Reality of care for musculoskeletal diseases at the population level : Results of the PROCLAIR collaborative project. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 2):73-9.

25. Albrecht K, Callhoff J, Zink A. Long-term trends in rheumatology care : Achievements and deficits in 25 years of the German national rheumatology database. *Z Rheumatol.* 2019;78(8):703-12.
26. Albrecht K, Callhoff J, Strangfeld A. Is the prevalence of rheumatoid arthritis truly on the rise? *Z Rheumatol.* 2022;81(4):323-7.
27. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, Group ES. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1588-94.
28. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(12):1770-5.
29. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):222-7.
30. Karlson EW, Ding B, Keenan BT, Liao K, Costenbader KH, Klareskog L, et al. Association of environmental and genetic factors and gene-environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(7):1147-56.
31. Pikwer M, Nilsson JA, Bergstrom U, Jacobsson LT, Turesson C. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R190.
32. Novella-Navarro M, Plasencia-Rodriguez C, Nuno L, Balsa A. Risk Factors for Developing Rheumatoid Arthritis in Patients With Undifferentiated Arthritis and Inflammatory Arthralgia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:668898.
33. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):508-11.
34. Kriauciunas A, Gleiznys A, Gleiznys D, Januzis G. The Influence of *Porphyromonas Gingivalis* Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus.* 2019;11(5):e4775.

35. Dong Q, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6627.
36. Inamo J, Kochi Y, Takeuchi T. Is type 2 diabetes mellitus an inverse risk factor for the development of rheumatoid arthritis? *J Hum Genet*. 2021;66(2):219-23.
37. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Nyberg F, Tornling G, et al. Respiratory Diseases as Risk Factors for Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis and in Relation to Smoking. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):61-8.
38. Hedstrom AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415-23.
39. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22279-95.
40. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:86.
41. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859.
42. Zhou Y, Sun M. A meta-analysis of the relationship between body mass index and risk of rheumatoid arthritis. *EXCLI J*. 2018;17:1079-89.
43. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914-22.
44. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, Dixey J, Andrew Walsh D, Kiely P, et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):21-7.
45. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Wirfalt E, Turesson C. Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):123-30.

46. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(3):291-6.
47. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
48. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene.* 2019;702:8-16.
49. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-59.
50. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72.
51. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009-17.
52. Bykerk VP, Shadick N, Frits M, Bingham CO, 3rd, Jeffery I, Iannaccone C, et al. Flares in rheumatoid arthritis: frequency and management. A report from the BRASS registry. *J Rheumatol.* 2014;41(2):227-34.
53. Bartlett SJ, Bykerk VP, Cooksey R, Choy EH, Alten R, Christensen R, et al. Feasibility and Domain Validation of Rheumatoid Arthritis (RA) Flare Core Domain Set: Report of the OMERACT 2014 RA Flare Group Plenary. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2185-9.
54. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:74-8.
55. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
56. Eberhardt K, Johnson PM, Rydgren L. The occurrence and significance of hand deformities in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(3):211-3.
57. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):357-65.

58. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-7.
59. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
60. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):965-73.
61. Braun J, Kruger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(12):197-203.
62. Daien CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open*. 2015;1(1):e000012.
63. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8.
64. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Z Rheumatol*. 2018;77(Suppl 2):35-53.
65. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewe R, Mihai C, Berenbaum F, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015;1(1):e000128.
66. Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis-results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(7):766-74.

67. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1072-82.
68. Kleinert S, Krueger K. Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2011;70(6):464-72.
69. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):889-94.
70. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1583-91.
71. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:759760.
72. Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1).
73. Bacconnier L, Rincheval N, Flipo RM, Goupille P, Daures JP, Boulenger JP, et al. Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):520-7.
74. Matcham F, Ali S, Irving K, Hotopf M, Chalder T. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:155.
75. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumtol.* 2011;6(6):617-23.
76. Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):25.
77. Dreher M, Liebscher R, Schwarting A. Erst Rheuma, dann Osteoporose—aktuelle Empfehlungen aus sport- und bewegungstherapeutischer Sicht. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport.* 2020;36(01):3-11.
78. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD006356.
79. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000014.

80. Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Kruger K. German Society of Rheumatology recommendations for management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Z Rheumatol*. 2021.
81. Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima A, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, et al. A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's treatment options. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):1-6.
82. Ostendorf B, Hettenkofer H-J, Kellner H, Schneider M. Diagnostik - Anamnese. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, editors. *Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 32-8.
83. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.
84. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2241-7.
85. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):433-40.
86. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
87. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):954-60.
88. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1845-50.

89. Carpenter L, Norton S, Nikiphorou E, Kiely P, Walsh DA, Dixey J, et al. Validation of methods for converting the original Disease Activity Score (DAS) to the DAS28. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2297-305.
90. Fiehn C. Remission bei rheumatischer Arthritis: ein realistisches Ziel. *Kompodium Rheumatologie* 2020. 2020:10-4.
91. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
92. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387-90.
93. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40.
94. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
95. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
96. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
97. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):603-11.

98. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):155-65.
99. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, van der Woude D, Menard HA, Lora M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):188-93.
100. Ostendorf B, Hettenkofer H-J, Kellner H, Schneider M. Diagnostik - Labor. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, editors. *Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie.* 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 49-67.
101. Fanelli I, Rovero P, Hansen PR, Frederiksen J, Houen G, Trier NH. Specificity of Anti-Citrullinated Protein Antibodies to Citrullinated alpha-Enolase Peptides as a Function of Epitope Structure and Composition. *Antibodies (Basel).* 2021;10(3).
102. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1731-6.
103. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
104. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):456-64; W155-66.
105. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PK, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):119-25.
106. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380-6.

107. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741-9.
108. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):212-7.
109. Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenvall G, Helgetveit K, et al. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R146.
110. Bohler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):241-4.
111. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1744-9.
112. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1085-9.
113. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007;26(7):1111-8.
114. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2278-87.
115. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1019-44.

116. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42.
117. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):949-55.
118. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
119. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20.
120. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassel C, Nothnagl T, Rintelen B. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):256-60.
121. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1132-7.
122. Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, Goksel-Karatepe A, Kaya T. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(6):640-5.
123. Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG, Consortium Y. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1521-9.
124. Castrejon I, Ortiz AM, Toledano E, Castaneda S, Garcia-Vadillo A, Patino E, et al. Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1439-43.

125. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):407-9.
126. Strangfeld A, Eveslage M, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Krummel-Lorenz B, et al. Influence of ESR on EULAR response rates in patients treated with tocilizumab. Results from the German biologics register RABBIT. In: Center GRR, editor. Annual Meeting - American College of Rheumatology; Atlanta2010.
127. Thiele K, Huscher D, Bischoff S, Spathling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1194-9.
128. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3702-11.
129. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
130. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):663-75.
131. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):975-9.
132. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):858-62.
133. Lorenz HM, Wendler J, Krause A. Improvement of prognosis by timely treatment : Requirement: initial presentation within 6 weeks. *Z Rheumatol.* 2019;78(5):396-403.
134. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):806-12.

135. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20-33.
136. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510-5.
137. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-74.
138. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nanyiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870-7.
139. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
140. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375-82.
141. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459-66.
142. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):511-20.

143. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, Combe B, Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2054-60.
144. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094-9.
145. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105-12.
146. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):124-34.
147. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.* 1990;33(10):1449-61.
148. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1117-25.
149. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):91-8.
150. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-28.
151. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open.* 2015;1(1):e000127.

152. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD012183.
153. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1101-36.
154. Mucke J, Simon H-U, Burmester GR. The Safety of Antirheumatic Drugs. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2022;119(6):81.
155. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet.* 2019;393(10188):2303-11.
156. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1009-19.
157. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriola B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):729-35.
158. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(1):6-12.
159. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, van Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1233-40.
160. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-7.

161. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD000189.
162. Dreher M, Kosz M, Schwarting A. Physical activity, exercise and nutrition in rheumatism: Adjuvant treatment options for inflammatory-rheumatic diseases. *Orthopäde.* 2019;48(11):917-26.
163. Proschek D, Rehart S. Sport and rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2014;73(5):434-8.
164. Clasen M, Schwarting A. Leben mit Rheuma: Rehabilitation und adjuvante Therapien. *Aktuel Rheumatol.* 2018;43(04):289-96.
165. Nikiphorou E, Santos EJF, Marques A, Bohm P, Bijlsma JW, Daien CI, et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1278-85.
166. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(5):475-82.
167. Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM. The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):82-5.
168. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12.
169. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
170. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
171. Meisters R, Putrik P, Ramiro S, Hifinger M, Keszei AP, van Eijk-Hustings Y, et al. EULAR/eumusc.net standards of care for rheumatoid arthritis: cross-sectional analyses of importance, level of implementation and care gaps experienced by patients and rheumatologists across 35 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1423-31.

172. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1251-60.
173. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687-708.
174. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 10 ed: Lippincott Williams&Wilkins; 2017. 480 p.
175. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1510-30.
176. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
177. Rütten A, Pfeifer K. Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Köln; 2017.
178. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-8.
179. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. *World journal of orthopedics.* 2015;6(10):762-9.
180. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):86-97.
181. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM. Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:21.
182. Metsios GS, Moe RH, van der Esch M, van Zanten J, Fenton SAM, Koutedakis Y, et al. The effects of exercise on cardiovascular disease risk factors and cardiovascular physiology in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(3):347-57.

183. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:149.
184. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):157-65.
185. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(5):330-58.
186. Heyward VH, Gibson AL. *Advanced fitness assessment and exercise prescription*. Seventh edition ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2014. 536 sider p.
187. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
188. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity- a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013;13:813.
189. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174(6):801-9.
190. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(5):541-56.
191. Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1783-92.
192. Rausch Osthoff AK, Juhl CB, Knittle K, Dagfinrud H, Hurkmans E, Braun J, et al. Effects of exercise and physical activity promotion: meta-analysis informing the 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and hip/knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000713.
193. Williams MA, Srikesavan C, Heine PJ, Bruce J, Brosseau L, Hoxey-Thomas N, et al. Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003832.

194. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006853.
195. Burghardt RD, Kazim MA, Ruther W, Niemeier A, Strahl A. The impact of physical activity on serum levels of inflammatory markers in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):793-804.
196. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer Kristensen J, Hansen M, Klokke M, et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol (1985).* 1993;75(4):1691-5.
197. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1726-34.
198. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017;51(8):670-6.
199. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000404.
200. Strasser B, Leeb G, Strehblow C, Schobersberger W, Haber P, Cauza E. The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):623-32.
201. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1399-405.
202. de Jong Z, Munneke M, Kroon HM, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Hazes JM, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(6):663-71.
203. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res.* 2011;2011:681640.

204. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Ronday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2415-24.
205. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED, Ntoumanis N, Metsios GS, Duda JL, et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Sports Med.* 2015;45(10):1401-12.
206. Lange U. Physiotherapy in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2015;74(8):701-8; quiz 9-10.
207. Ekelman BA, Hooker L, Davis A, Klan J, Newburn D, Detwiler K, et al. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence. *Occup Ther Health Care.* 2014;28(4):347-61.
208. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, et al. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD000518.
209. Adam O. Ernährungsmedizinische Aspekte in der Rheumatologie. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin.* 2017;27(04):226-38.
210. Abdulrazaq M, Innes JK, Calder PC. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition.* 2017;39-40:57-66.
211. Khanna S, Jaiswal KS, Gupta B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Frontiers in Nutrition.* 2017;4.
212. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):326-36.
213. Skoczynska M, Swierkot J. The role of diet in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2018;56(4):259-67.
214. Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, Margiotta DPE. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):197.
215. Garcia-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juarez JA, et al. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7S Suppl 2):S116-S22.

216. Albrecht K, Huscher D. Verordnen wir ausreichend Physikalische Medizin? Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. *Aktuel Rheumatol.* 2017;42(02):118-21.
217. Mau W, Beyer W, Ehlebracht-König I, Engel JM, Genth E, Jackel WH, et al. Trends in rehabilitation of patients with rheumatic diseases in Germany. *Z Rheumatol.* 2014;73(2):139-48.
218. Metsios GS, Kitis GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(5):669-82.
219. Ayhan F, Gecene M, Gündüz R, Borman P, Yorgancıoğlu R. Long-term effects of comprehensive inpatient rehabilitation on function and disease activity in patients with chronic rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Archives of Rheumatology.* 2011;26(2):135-44.
220. van Steenbergen HW, Tsonaka R, Huizinga TW, Boonen A, van der Helm-van Mil AH. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD Open.* 2015;1(1):e000041.
221. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000019.
222. European Alliance of Associations for Rheumatology. Don't Delay, Connect Today Kilchberg (Zürich): The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR); 2017 [cited 2022 08.03.]. Available from: https://eular.org/dont_delay_connect_today.cfm.
223. Wabe NT, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee AT, et al. Effect of Adherence to Protocolized Targeted Intensifications of Disease-modifying Antirheumatic Drugs on Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis: Results from an Australian Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1643-9.
224. Steunebrink LM, Vonkeman HE, ten Klooster PM, Hoekstra M, van Riel PL, van de Laar MA. Recently diagnosed rheumatoid arthritis patients benefit from a treat-to-target strategy: results from the DREAM registry. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):609-15.

225. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, Drossaers-Bakker KW, van der Bijl AE, van Riel PL, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1219-26.
226. Versteeg GA, Steunebrink LMM, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, van der Bijl AE, van de Laar M. Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1189-97.
227. Ten Klooster PM, Oude Voshaar MAH, Fakhouri W, de la Torre I, Nicolay C, van de Laar M. Long-term clinical, functional, and cost outcomes for early rheumatoid arthritis patients who did or did not achieve early remission in a real-world treat-to-target strategy. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2727-36.
228. Bykerk VP, Jamal S, Boire G, Hitchon CA, Haraoui B, Pope JE, et al. The Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH): patients with new-onset synovitis meeting the 2010 ACR/EULAR classification criteria but not the 1987 ACR classification criteria present with less severe disease activity. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2071-80.
229. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui BP, et al. The Relationship Between Function and Disease Activity as Measured by the HAQ and DAS28 Varies Over Time and by Rheumatoid Factor Status in Early Inflammatory Arthritis (EIA). Results from the CATCH Cohort. *Open Rheumatol J*. 2013;7:58-63.
230. Barber CEH, Schieir O, Lacaille D, Marshall DA, Barnabe C, Hazlewood G, et al. High Adherence to System-Level Performance Measures for Rheumatoid Arthritis in a National Early Arthritis Cohort Over Eight Years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(6):842-50.
231. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA. *Z Rheumatol*. 2016;75(1):90-6.
232. Rannio T, Asikainen J, Kokko A, Hannonen P, Sokka T. Early Remission Is a Realistic Target in a Majority of Patients with DMARD-naive Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(4):699-706.

233. Stack RJ, Nightingale P, Jinks C, Shaw K, Herron-Marx S, Horne R, et al. Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: an observational study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e024361.
234. Kuriya B, Xiong J, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Pope J, et al. Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis--results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol*. 2014;41(11):2161-6.
235. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A, Early Rheumatoid Arthritis N. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):926-31.
236. Kiely P, Williams R, Walsh D, Young A, Early Rheumatoid Arthritis N. Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(1):57-60.
237. Dale J, Paterson C, Tierney A, Ralston SH, Reid DM, Basu N, et al. The Scottish Early Rheumatoid Arthritis (SERA) Study: an inception cohort and biobank. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):461.
238. Castrejon I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Pincus T. Prediction of Remission in a French Early Arthritis Cohort by RAPID3 and other Core Data Set Measures, but Not by the Absence of Rheumatoid Factor, Anticitrullinated Protein Antibodies, or Radiographic Erosions. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1285-91.
239. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures JP, Dougados M, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74(5):440-5.
240. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, Dadoun S, Schaeffer T, Daures JP, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):724-9.
241. Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat AC, Combe B, et al. Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):147-55.

242. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M, Committee ES. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):386-9.
243. Hmamouchi I, Combe B, Fautrel B, Rincheval N, Lukas C. Prevalence and concordance of early and sustained remission assessed by various validated indices in the early arthritis "ESPOIR" cohort. *Joint Bone Spine.* 2014;81(5):409-15.
244. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daures JP, Combe B. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1797-802.
245. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-72.
246. Fiehn C, Baraliakos X, Edelmann E, Froschauer S, Feist E, Karberg K, et al. Current state, goals and quality standards of outpatient care in rheumatology: position paper of the Professional Association of German Rheumatologists (BDRh). *Z Rheumatol.* 2020;79(8):770-9.
247. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1589-95.
248. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daures JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1251-6.
249. von Kiel C, Dreher M, Triantafyllias K, Heinz P, Schwarting A. Current patient care of giant cell arteritis in Rhineland-Palatinate. *Z Rheumatol.* 2019;78(7):677-84.
250. Fautrel B, Verstappen SM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):607-24.
251. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, Kotter I, Hoese G, Pfafflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):738-45.

252. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000057.
253. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R42.
254. Wolfe F, Michaud K, Choi HK, Williams R. Household income and earnings losses among 6,396 persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1875-83.
255. Lacaille D, Anis AH, Guh DP, Esdaile JM. Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):241-8.
256. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W, et al. Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology - Update 2016. *Z Rheumatol*. 2017;76(3):195-207.
257. Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A. Outpatient care and disease burden of rheumatoid arthritis : Results of a linkage of claims data and a survey of insured persons. *Z Rheumatol*. 2018;77(2):102-12.
258. Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A. Diagnostic spectrum, treatment indication and symptom duration in initial referrals to the rheumatologist. *Z Rheumatol*. 2010;69(10):910-8.
259. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014 : Current data from the German Collaborative Arthritis Centers. *Z Rheumatol*. 2017;76(1):50-7.
260. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1822-5.
261. Mittendorf T. Updated results of a survey on outpatient healthcare structures in rheumatology. *Z Rheumatol*. 2010;69(9):830-5.
262. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1803-8.

263. Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res.* 2000;13(1):11-22.
264. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000406.
265. Strangfeld A, Albrecht K, Regierer A, Callhoff J, Zink A, Minden K. Celebrating 33 years of the DRFZ: Epidemiology and Health Services Research. *Z Rheumatol.* 2022;81(8):642-51.
266. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission Versorgung. Memorandum: Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland 2008 24.09.2021 [cited 2021 04.09.]:[102 p.].
267. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Versorgungsatlas Rheinland-Pfalz 2016: Vertragsärztliche Versorgung im Wandel, Versorgungsindex. Mainz; 2016.
268. Bräuer W, Mau W. Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen im Langzeitverlauf der frühen chronischen Polyarthritits. *DRV-Schriften.* 2000;20:3.
269. Mau W, Muller A. Rehabilitation and outpatient physiotherapy in rheumatic disease patients. Results of cross-sectional studies of patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis and rheumatologists. *Z Rheumatol.* 2008;67(7):542-53.
270. Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H, German Collaborative Arthritis C. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(3):199-206.
271. Zink A, Listing J, Niewerth M, Zeidler H, German Collaborative Arthritis C. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: II. Treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(3):207-13.
272. Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J, Huscher D, Gromnica-Ihle E, et al. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Lupus.* 2004;13(7):529-36.

273. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1175-83.
274. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A, German Collaborative Arthritis C. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):740-7.
275. Richter A, Meißner Y, Strangfeld A, Zink A. Primary and secondary patient data in contrast: the use of observational studies like RABBIT. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S79-s86.
276. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V Stand: 15. Dezember 2011 2011 20.07.2021 [cited 2021 20.07.].
277. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V: Änderung der Anlage 1.1 – Ergänzung Buchstabe b (rheumatologische Erkrankungen)2016 20.07.2021 [cited 2021 20.07.].
278. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bedarfsplanung sowie die Maßstäbe zur Feststellung von Überversorgung und Unterversorgung in der vertragsärztlichen Versorgung Letzte Änderung 05122019 (Bedarfsplanungs-Richtlinie) [Internet]. 2019 11.01.2022 [cited 2022 11.01.].
279. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):13-22.
280. Albrecht K. Versorgungssituation von Menschen mit rheumatischen Erkrankungen. *Kompodium Rheumatologie* 2020. 2020:48-51.
281. Edelmann E, Lakomek HJ, Bessler F, Braun J, Froschauer S, Hellmich B, et al. Outpatient specialist medical treatment (ASV)-a new treatment level in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2019;78(8):765-73.

282. Benesova K, Lorenz HM, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, et al. Early recognition and screening consultation: a necessary way to improve early detection and treatment in rheumatology? : Overview of the early recognition and screening consultation models for rheumatic and musculoskeletal diseases in Germany. *Z Rheumatol.* 2019;78(8):722-42.
283. Voigt A, Seipelt E, Bastian H, Juche A, Krause A. Improved early diagnostics of rheumatic diseases : Monocentric experiences with an open rheumatological specialist consultation. *Z Rheumatol.* 2018;77(9):844-9.
284. Hoepfer JR, Zeidler J, Meyer SE, Gauler G, Steffens-Korbanka P, Welcker M, et al. Effect of nurse-led care on outcomes in patients with ACPA/RF-positive rheumatoid arthritis with active disease undergoing treat-to-target: a multicentre randomised controlled trial. *RMD Open.* 2021;7(1).
285. Hoepfer K. Effectiveness of nurse-led care: a prospective randomized controlled multicenter study (ERFASS). *Z Rheumatol.* 2020;79(Suppl 2):49-51.
286. Schwarting A, Dreher M, Assmann G, Witte T, Hoepfer K, Schmidt RE. Experiences and results from Rheuma-VOR. *Z Rheumatol.* 2019;78(8):743-52.
287. Langer H-E. Das Düsseldorfer Modell: Integrierte Versorgung der frühen Arthritis. Statusbericht 2013 und zukünftige Perspektiven 2013. p. 19.
288. Schwarting A. From ADAPThera to Rheuma-VOR: Concept of Coordinated Cooperation to Improve the Quality of Rheumatology Care. *Aktuel Rheumatol.* 2018;43(5):406-9.
289. Schwarting A, Pfeiff B, Amberger C, Pick D, Hesse M, Jendro M, et al. The regional network ADAPThera : Rheumatology care through coordinated cooperation: comprehensive, trans-sectoral, covering all health insurance. Initial results. *Z Rheumatol.* 2016;75(10):999-1005.
290. Lauter A, Triantafyllias K, Leiß R, Amberger C, Engels J, Hesse M, et al. ADAPThera- Statewide cross-sectoral care network for patients with early rheumatoid arthritis shows sustained remission in standard care. *Z Rheumatol.* 2019;78:660-9.
291. Triantafyllias K, Leiß R, Dreher M, Schwarting A. Depressive symptoms in early rheumatoid arthritis : Within the rheumatism network ADAPThera. *Z Rheumatol.* 2019;78(7):670-6.

292. Dreher M, Assmann G, Hoepfer K, Triantafyllias K, Zeidler J, Binder H, et al. Rheuma-VOR: Proof of Concept-Netzwerkstudie für die Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation. 46 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Mannheim2018.
293. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1354-8.
294. Coates LC, Helliwell PS. Psoriaticarthritis. In: Watts RA, Denton C, C., Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U, editors. *Textbook of Rheumatology.* 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 890-900.
295. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-35.
296. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040-7.
297. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9):351.
298. Dreher M, Assmann G, Hoepfer K, Triantafyllias K, Zeidler J, Binder H, et al. Rheuma-VOR: Proof of Concept-Netzwerkstudie für die Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation. 47 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Dresden2019.
299. Dreher M, Schwarting A. "Rheuma-VOR": Optimierung der Versorgung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen – eine rheinland-pfälzische Proof-of-Concept-Studie. *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz.* 2018;12.
300. Schwarting A, Dreher M, Assmann G, Witte T, Hoepfer K, Triantafyllias K, et al. Rheuma-VOR: Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation – Ein Überblick. 48 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Virtuell2020.

301. Dreher M, Assmann G, Hoyer K, Triantafyllias K, Zeidler J, Binder H, et al. AB1232 Rheuma-VOR: A Proof-of-concept network study for the improvement of rheumatological health care through coordinated cooperation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(Suppl 2):2078.
302. Dreher M, Schmidt RE, Witte T, Assmann G, Hoyer K, Triantafyllias K, et al. AB1298-HPR Rheuma-VOR: A Proof-of-concept network study for the improvement of rheumatological health care through coordinated cooperation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):1939-40.
303. Schwarting A, Dreher M, Assmann G, Witte T, Hoyer K, Triantafyllias K, et al. Rheuma-VOR: Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation – Ein Überblick. 49 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Virtuell2021.
304. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
305. Tinazzi I, Adami S, Zanolini EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2058-63.
306. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol*. 2011;38(3):551-2.
307. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
308. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
309. Dreher M, Sauer J, Scharm N, Plagemann T, Assmann G, Hoyer K, et al. AB1209 The Rheuma-Bus-Tour: Two weeks open-access screening for early rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(Suppl 2):2066-7.

310. Dreher M, Sauer J, Scharm N, Plagemann T, Assmann G, Hoepfer K, et al. Die Rheuma-Bus-Tour: Ein zweiwöchiges „Open-Access-Screening“ auf frühe rheumatische Erkrankungen 47 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Dresden2019.
311. Hilt A, Dreher M, Assmann G, Hoepfer K, Witte T, Schmidt RE, et al. Die Rheuma-Bus-Tour 2019: Ein zweiwöchiges „Open-Access-Screening“ zur selektiven Erkennung rheumatischer Erkrankungen in prädominant ländlichen Regionen im Rahmen des Rheuma-VOR Programms. 48 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Virtuell (München)2020.
312. Knitza J, Callhoff J, Chehab G, Hueber A, Kiltz U, Kleyer A, et al. Position paper of the commission on digital rheumatology of the German Society of Rheumatology: tasks, targets and perspectives for a modern rheumatology. *Z Rheumatol.* 2020;79(6):562-9.
313. Kuijpers W, Groen WG, Aaronson NK, van Harten WH. A systematic review of web-based interventions for patient empowerment and physical activity in chronic diseases: relevance for cancer survivors. *J Med Internet Res.* 2013;15(2):e37.
314. Knitza J, Krusche M. Apps in der Rheumatologie. *Kompodium Rheumatologie* 2020. 2020:54-8.
315. Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde, Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale, Spondyloarthrites AF. Hiboot+: <https://www.hiboot.fr/>; 2018 [cited 2020 01.08.].
316. UCB Pharma GmbH. Mehrwert für Patienten und Praxis: Neuer digitaler Begleiter: RheumaLive, PsALive, AxSpALive: <https://www.ucb.de/medien/ucb-stories/detail/a/mehrwert-f%C3%BCr-patienten-und-praxis-neuer-digitaler-begleiter>; 2017 [updated 01.08.2020; cited 2020 01.08.].
317. Knitza J, Tascilar K, Messner EM, Meyer M, Vossen D, Pulla A, et al. German Mobile Apps in Rheumatology: Review and Analysis Using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(8):e14991.
318. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. Rheuma-Auszeit: <https://www.rheuma-liga.de/infothek/app>; 2015 [updated 01.08.2020; cited 2020 01.08.].

319. Knitza J, Raab C, Lambrecht A, Simon D, Hagen M, Bayat S, et al. The Urge for Mobile Apps in Rheumatology – a German Patient Perspective *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71 (suppl 10).
320. Dreher M, Wojnowski L, Tibyampansha D, Schwarting A, editors. Die Rheuma-VOR App: Optimierung der Frühdiagnose von rheumatischen Erkrankungen. 47 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); 2019; Dresden.
321. Wojnowski L, Tibyampansha D, Dreher M, Schwarting A, editors. Die Rheuma-VOR App - Optimierung der Frühdiagnose von rheumatischen Erkrankungen durch eine App. 46 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); 2018; Mannheim.
322. Dreher M, Wojnowski L, Tibyampansha D, Hilt A, Schwarting A. AB1299-HPR The Rheuma-VOR App: Optimizing the early diagnosis of rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):1940-.
323. Dreher M, Wojnowski L, Tibyampansha D, Hilt A, Schwarting A. Die Rheuma-VOR App: Optimierung der Frühdiagnose von rheumatischen Erkrankungen - Ein Update. 48 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Virtuell2020.
324. Urruticoechea-Arana A, León-Vázquez F, Giner-Ruiz V, Andréu-Sánchez JL, Olivé-Marqués A, Freire-González M, et al. Development of an application for mobile phones (App) based on the collaboration between the Spanish Society of Rheumatology and Spanish Society of Family Medicine for the referral of systemic autoimmune diseases from primary care to rheumatology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(5 Pt 2):373-7.
325. Proft F, Spiller L, Protopopov M, Rodríguez VR, Muche B, Rademacher J, et al. Development of an Optimized Online Self-Referral Tool for Early Recognition of Patients with Axial Spondyloarthritis – Data from the OptiRef Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:486 -
326. Najm A, Nikiphorou E, Kostine M, Richez C, Pauling JD, Finckh A, et al. EULAR points to consider for the development, evaluation and implementation of mobile health applications aiding self-management in people living with rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2019;5(2):e001014.
327. Braun J. Spondyloarthritis. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, editors. *Rheumatologie - Diagnostik - Klinik - Therapie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 166-86.

328. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):361-7.
329. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(5):377-88.
330. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005;15(4):279-83.
331. Hoepfer JR, Gauler G, Meyer-Olson D, Rockwitz K, Steffens-Korbanka P, Stille C, et al. OP0154-HPR Effect of nurse-led-care on patient outcomes in rheumatoid arthritis in Germany. A multicentre randomised trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(Suppl 1):97-8.
332. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Bruhlmann P, Michel BA. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):795-8.
333. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(3):321-7.
334. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1294-9.
335. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S14-36.

336. Lautenschlager J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Bruckle W, et al. Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire. *Z Rheumatol.* 1997;56(3):144-55.
337. Haase I, Schwarz A, Burger A, Kladny B. Comparison of Hannover Functional Ability Questionnaire (FFbH) and the SF-36 subscale "Physical Functioning". *Rehabilitation (Stuttg).* 2001;40(1):40-2.
338. Kohlmann T, Raspe H. Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache. *Rehabilitation (Stuttg).* 1996;35(1):I-VIII.
339. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45.
340. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
341. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:20.
342. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003;30(1):167-78.
343. Bruhlmann P, Stucki G, Michel BA. Evaluation of a German version of the physical dimensions of the Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1245-9.
344. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S4-13.
345. Krishnan E, Sokka T, Hakkinen A, Hubert H, Hannonen P. Normative values for the Health Assessment Questionnaire disability index: benchmarking disability in the general population. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):953-60.
346. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.

347. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
348. Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, Feng YS. A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):645-61.
349. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument 2018 26.07.2021 [cited 2021 26.07.]; 6:[34 p.]. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
350. Graf J-M, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften= Journal of public health.* 1998;6(1):3-20.
351. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
352. World Health Organisation. Wellbeing Measures in Primary Health Care: The DepCare Project. Copenhagen: Regional Office for Europe; 1998.
353. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom.* 2015;84(3):167-76.
354. Krieger T, Zimmermann J, Huffziger S, Ubl B, Diener C, Kuehner C, et al. Measuring depression with a well-being index: further evidence for the validity of the WHO Well-Being Index (WHO-5) as a measure of the severity of depression. *Journal of affective disorders.* 2014;156:240-4.
355. Loewe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of affective disorders.* 2004;78(2):131-40.
356. Graefe K, Zipfel S, Herzog W, Loewe B. Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. *Diagnostica.* 2004;50 (4).
357. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13.

358. Loewe B, Spitzer R, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D): Manual und Testunterlagen. Karlsruhe: Pfizer GmbH; 2002.
359. Manea L, Gilbody S, McMillan D. A diagnostic meta-analysis of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) algorithm scoring method as a screen for depression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(1):67-75.
360. Montan I, Lowe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018;21(11):1313-21.
361. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
362. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811-9.
363. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-38.
364. Butt Z, Rao AV, Lai JS, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D. Age-associated differences in fatigue among patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(2):217-23.
365. Pilgaard T, Hagelund L, Stallknecht SE, Jensen HH, Esbensen BA. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis - Results of a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218831.
366. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):935-42.
367. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1680-5.

368. Salaffi F, Di Carlo M, Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, et al. Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):317-22.
369. Mistry J, Sharif M, Prideaux A, Smith C, Sumbwanyambe M, Sibley M, et al. Use of rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) in routine care; identification of DAS28 remission and unmet patient-reported outcomes. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa013.
370. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. New York: Academic Press; 1988. 567 p.
371. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-9.
372. Lauter A. ADAPThera, ein rheinland-pfälzisches transsektorales Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis – Evaluation der initialen Überweisungs-Triage und explorativ statistische Analyse von Prädiktoren des Krankheitsverlaufs speziell im Hinblick auf anhaltende Remissionen. Mainz: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2018.
373. Dreher M, Wojnowski L, Tibyampansa D, Wicke T, Schwarting A. Die Rheuma-VOR App: Optimierung der Frühdiagnose von rheumatischen Erkrankungen - Ein Update. 49 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Virtuell2021.
374. Statistisches Landesamt Rheinland-Pfalz. *Statistische Analysen - Rheinland-Pfalz, Ein Ländervergleich in Zahlen*. Bad Ems; 2017.
375. Demografieportal Bund-Länder. Rheinland-Pfalz Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; 2022 [cited 2022 20.05.]. Available from: <https://www.demografie-portal.de/DE/Politik/Meldungen/2022/220114-rheinland-pfalz-mehr-als-4-1-millionen-einwohner.html>.
376. Glazier RH, Badley EM, Lineker SC, Wilkins AL, Bell MJ. Getting a Grip on Arthritis: an educational intervention for the diagnosis and treatment of arthritis in primary care. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):137-42.
377. Lineker SC, Fleet LJ, Bell MJ, Sweezie R, Curran V, Brock G, et al. Getting a Grip on Arthritis Online: Responses of rural/remote primary care providers to a web-based continuing medical education programme. *Can J Rural Med*. 2019;24(2):52-60.

378. Bykerk V, Emery P. Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3519-21.
379. Hazlewood GS, Barr SG, Lopatina E, Marshall DA, Lupton TL, Fritzler MJ, et al. Improving Appropriate Access to Care With Central Referral and Triage in Rheumatology. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(10):1547-53.
380. Feuchtenberger M, Nigg AP, Kraus MR, Schafer A. Rate of Proven Rheumatic Diseases in a Large Collective of Referrals to an Outpatient Rheumatology Clinic Under Routine Conditions. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016;9:181-7.
381. Keyßer G, Oye S, Feist T, Liebhaber A, Babinsky K, Schobess R, et al. Improvement of the diagnostic accuracy in patients with suspected rheumatic disease by preselection in the early arthritis clinic : An alternative to the appointment service point model of the Healthcare Improvement Act. *Z Rheumatol.* 2016;75(8):812-8.
382. Cummins LL, Vangaveti V, Roberts LJ. Rheumatoid arthritis referrals and rheumatologist scarcity: a prioritization tool. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(3):326-31.
383. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2).
384. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):181-93.
385. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017;47(2):170-4.
386. Puchner R, Janetschko R, Kaiser W, Linkesch M, Steininger M, Tremetsberger R, et al. Efficacy and Outcome of Rapid Access Rheumatology Consultation: An Office-based Pilot Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1130-5.
387. Gormley GJ, Steele WK, Gilliland A, Leggett P, Wright GD, Bell AL, et al. Can diagnostic triage by general practitioners or rheumatology nurses improve the positive predictive value of referrals to early arthritis clinics? *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(6):763-8.

388. Beattie KA, Macintyre NJ, Pierobon J, Coombs J, Horobetz D, Petric A, et al. The sensitivity, specificity and reliability of the GALS (gait, arms, legs and spine) examination when used by physiotherapists and physiotherapy students to detect rheumatoid arthritis. *Physiotherapy*. 2011;97(3):196-202.
389. Lowry V, Desmeules F. Extended Role Practitioners to Improve Access to Rheumatic Care: What is the Evidence in the Classification of Patients with Spondyloarthritis? *J Rheumatol*. 2020;47(4):483-5.
390. Gathen M, Scheidt S, Wimmer MD, Welle K, Burger C, Kabir K. Medical service providers as bottleneck in orthopedics and trauma surgery : Problems and solution strategies in interdisciplinary collaboration. *Unfallchirurg*. 2020;123(7):526-33.
391. Benesova K, Hansen O, Sander O, Feuchtenberger M, Nigg A, Voigt A, et al. Further development of regional early care-Many roads lead to Rome : Developmental stages of four established rheumatological early care concepts in different regions of Germany. *Z Rheumatol*. 2022;81(6):445-62.
392. Jacobs H, Callhoff J, Hoffmann F, Zink A, Albrecht K. Non-drug treatment of rheumatoid arthritis : An analysis of claims data and a survey of insured persons (Project PROCLAIR). *Z Rheumatol*. 2019;78(2):119-26.
393. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Versorgungsatlas Rheinland-Pfalz 2018: Aktuelle Entwicklungen, Vertragszahnärztliche Versorgung im Wandel. Mainz; 2018.
394. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Versorgungsstrukturen in Rheinland-Pfalz: Erreichbarkeiten und Patientenwege in der vertragsärztlichen Versorgung. Mainz; 2018.
395. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1438-40.
396. Corominas H, Narváez J, Díaz-Torné C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D, et al. Diagnostic and therapeutic delay of rheumatoid arthritis and its relationship with health care devices in Catalonia. The AUDIT study. *Reumatol Clin*. 2016;12(3):146-50.

397. Edelmann E. Outpatient rheumatologic treatment in Germany. *Z Rheumatol.* 2014;73(2):123-34.
398. Krensel M, Augustin M, Rosenbach T, Reusch M. Waiting time and practice organization in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):812-4.
399. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-s4.
400. Kuriya B, Schieir O, Lin D, Xiong J, Pope J, Boire G, et al. Thresholds for the 28-joint disease activity score (DAS28) using C-reactive protein are lower compared to DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):799-803.
401. Chandrashekhara S, Priyanka BU. Remission in rheumatoid arthritis by different criteria does not converge over the inflammatory markers. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(3):291-6.
402. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1221-6.
403. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1428-37.
404. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9430):263-9.
405. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):638-43.
406. Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, et al. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1974-83.

407. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3226-35.
408. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):16-22.
409. Littlejohn G, Roberts L, Bird P, de Jager J, Griffiths H, Nicholls D, et al. Patients with Rheumatoid Arthritis in the Australian OPAL Cohort Show Significant Improvement in Disease Activity over 5 Years: A Multicenter Observational Study. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1603-9.
410. Aringer M, Baerwald C, Bergner R, Feuchtenberger M, Gebhardt C, Hagen M, et al. Rheumatology in German MD curricula. *Z Rheumatol.* 2021;80(1):2-8.
411. Krause A, Lakomek HJ. Rheumatological care in Germany-State of the art and perspectives. *Z Rheumatol.* 2022;81(6):443-4.
412. Pallua J, Schirmer M. Identification of Five Quality Needs for Rheumatology (Text Analysis and Literature Review). *Front Med (Lausanne).* 2021;8:757102.
413. Wong J, Tu K, Bernatsky S, Jaakkimainen L, Thorne JC, Ahluwalia V, et al. Quality and continuity of information between primary care physicians and rheumatologists. *BMC Rheumatol.* 2019;3:1.

Teile der erkrankungsbild- und bundeslandübergreifenden Gesamtdarstellung von Rheuma-VOR innerhalb dieser Promotionsarbeit, wurden als Vorlage für das Berichtswesen gegenüber dem Gemeinsamen Bundesauschuss mit dem Förderkennzeichen 01NVF16029 übernommen.

9. Anhang

ADAPTERA
Das Rheuma-Netzwerk

in Kooperation mit den
Rheumaexperten RPS



Fax-Anmeldeformular ADAPTERA Früharthritis Sprechstunde

Datum

Fax an

FAX / Adresse Rheumatologe/-in

Fax an

ADAPTERA
Koordinationszentrale
0671 93 2990

Fax von

Adresse Überweiser bitte mit FAX und TEL

Patient/in

Name	
Vorname	
Geburtsdatum	
Krankenkasse	
Telefon (tagsüber)	

Kriterien für einen Akut-Termin

- 2 oder mehr geschwollene und schmerzende Gelenke seit _____ Wochen
- Morgensteife > 30 min Dauer (min.): _____
- BSG-Erhöhung Wert (mm/1h): _____ bestimmt am: _____
- CRP-Erhöhung Wert (mg/dl): _____ bestimmt am: _____

Terminanfrage

Die Patientin / der Patient erfüllt die Kriterien für die Aufnahme in das Rheuma-Netzwerk ADAPTERA. Über die grundlegenden Ziele und Angebote des Rheuma-Netzwerkes ADAPTERA habe ich sie / ihn informiert. Entsprechend der Qualitätsziele von ADAPTERA bitte ich daher um einen Termin innerhalb möglichst kurzer Zeit.

(Unterschrift Hausarzt/-ärztin oder Orthopäde/-in)

Terminbestätigung (Rückfax Rheumatologe/-in) Akut-Termin: _____ (Unterschrift Rheumatologe/-in)

Patienteneinwilligung zur Weiterleitung des Fax-Anmeldeformulars an die ADAPTERA Koordinationszentrale

Mein behandelnder Hausarzt / meine Hausärztin oder Orthopäde / in hat mich darauf hingewiesen, dass er / sie diesen Bogen an einen spezialisierten Rheumatologen sendet, um dort innerhalb von 14 Tagen einen Termin für mich zu erreichen. Gleichzeitig leitet er / sie den Bogen auch an die Koordinationszentrale des Rheuma-Netzwerkes ADAPTERA am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach weiter. Über die grundlegenden Ziele und Angebote des Rheuma-Netzwerkes ADAPTERA hat mich mein Arzt / meine Ärztin informiert. Ich bin informiert, dass meine persönlichen Daten nur in der Datenbank ADAPTERA RheumaRegister gespeichert werden, wenn sich der Verdacht auf Rheumatoide Arthritis bei meinem ersten Termin beim Rheumatologen bestätigt und ich dann eine entsprechende Patienteneinwilligung unterzeichne. Wenn sich der Verdacht nicht bestätigt, oder ich nach einer ausführlicheren Information durch meinen Rheumatologen / meine Rheumatologin nicht ins Netzwerk ADAPTERA aufgenommen werden möchte, werden meine Daten bei der Koordinationszentrale umgehend vernichtet.

Ich bin mit der Weitergabe dieses Bogens an die Koordinationszentrale des Rheuma-Netzwerkes ADAPTERA am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach einverstanden.

(Unterschrift Patient / Patientin)



Anlage 3 zur Kooperationsvereinbarung im Rahmen des Projektes ADAPTERA Versorgungsnetzwerk „Individualisierte Rheumatherapie“

Abbildung 33: Fax-Anmeldeformular ADAPTERA

Kerndokumentation Kurzfragebogen für Rheuma-Patienten Stand: Kemdoku 2013
 Bitte versuchen Sie, jede Frage zu beantworten. ID-Nr. des Patienten: 00000

Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
 Bitte entscheiden Sie sich für eine Zahl und kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an.
 sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben. Indem Sie ein Kreuz (x) in jeder Gruppe machen.

1. Beweglichkeit / Mobilität e EUROCOOL-SD
 Ich habe keine Probleme herumzugehen.
 Ich habe einige Probleme herumzugehen.
 Ich bin ans Bett gebunden.

2. Für sich selbst sorgen
 Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen.
 Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.
 Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.

3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)
 Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
 Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
 Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

4. Schmerzen / Körperliche Beschwerden
 Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.
 Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
 Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

5. Angst / Niedergeschlagenheit
 Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
 Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
 Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre rheumatische Erkrankung:

Wie würden Sie heute die Aktivität Ihrer rheumatischen Erkrankung einschätzen?
 keine Aktivität 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr hohe Aktivität

Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in den letzten 7 Tagen einschätzen?
 keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unerträgliche Schmerzen

Wie schwierig war es in den letzten 7 Tagen für Sie, alltäglichen körperlichen Tätigkeiten nachzugehen?
 nicht schwierig 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schwierig

Wie sehr haben Sie in den letzten 7 Tagen unter ungewöhnlicher Erschöpfung und Müdigkeit gelitten?
 gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

Litten Sie in den letzten 7 Tagen unter Schlafstörungen? (Probleme beim Ein- oder Durchschlafen)
 gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

Wie war Ihr körperliches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen?
 sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

RheumaDok V4.4.1 Seite: 1 / 2 Patient: 9 erfasst am: 01.08.2013

Wie war Ihr psychisches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen?
 sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

Wie schwierig war es in den letzten 7 Tagen für Sie, mit Ihrer rheumatischen Erkrankung zurechtzukommen?
 nicht schwierig 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schwierig

Waren Ihre Gelenke steif, also Sie heute morgen aufwachen?
 nein ja, und zwar: Minuten

Wie viele eigene Zähne haben Sie noch (einschließlich überkrönter Zähne)?
 noch alle 28 Zähne (Weisheitszähne nicht mitgerechnet) keinen Zahn mehr
 nicht mehr alle Zähne, und zwar noch Zähne

Waren Sie erwerbstätig sind oder im letzten Jahr waren: Waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer rheumatischen Erkrankung arbeitsunfähig (krank geschrieben)?
 nein ja, und zwar: Tage

Sind Sie derzeit krank geschrieben?
 nein ja

Waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer rheumatischen Beschwerden stationär im Krankenhaus? Bitte geben Sie die Gesamtdauer der Aufenthalts an.
 nein ja, und zwar: Tage

Haben Sie in den letzten 12 Monaten an einer medizinischen Rehabilitation teilgenommen?
 nein ja, ambulant ja, stationär ja, ambulant und stationär
 wenn stationär, für Wochen

Wir haben noch einige Fragen zu Ihrer Person. Diese Angaben dienen lediglich statistischen Zwecken.

Wie ist Ihre derzeitige berufliche Situation? Wenn Sie berentet bzw. im Ruhestand sind, sind Sie:
 vollzeit erwerbstätig teilzeit erwerbstätig arbeitslos in Ausbildung/Umschulung sonstiges berentet wg. Erwerbs-/Berufsunfähigkeit seit: (bitte Jahresangabe)
 auf Zeit berentet im Vorruhestand wegen der rheumatischen Erkrankung wegen anderer Erkrankung, Unfall, etc. berentet wg. Erreichung der Altersgrenze seit: (bitte Jahresangabe)

In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit beschäftigt bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?
 Arbeiter Angestellte Beamte Selbstständige

Welche Personen leben in Ihrem Haushalt?
 (Ehe-)Partner Kinder andere Personen ich lebe allein
 ich lebe im Alten- oder Pflegeheim

Rauchen Sie?
 Ja, täglich -> Seit wie vielen Jahren? Ich habe früher Jahre lang geraucht
 Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? und vor Jahren aufgehört
 Ja, gelegentlich Ich habe nie geraucht

Wie oft treiben Sie Sport?
 Regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche Regelmäßig, 1 - 2 Stunden in der Woche
 Regelmäßig, 2 - 4 Stunden in der Woche Keine sportliche Betätigung

Tragen Sie hier bitte noch das heutige Datum ein: Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

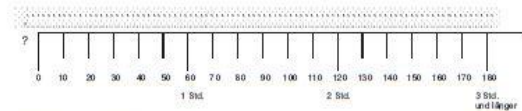
RheumaDok V4.4.1 Seite: 2 / 2 Patient: 9 erfasst am: 01.08.2013

Pat. Nr.: Name: Vorname: Geb. Datum:

Patienten-Eigenbeurteilung zur Krankheitsaktivität

Wie lange dauert Ihre Morgensteifigkeit der Gelenke?

Bitte markieren Sie die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten an.



Ergebnis: Minuten

Wie beurteilen Sie Ihre jetzige Krankheitsaktivität?

Bitte markieren Sie auf der Skala Ihre aktuelle Krankheitsaktivität zwischen Minimal (= keine Krankheitsaktivität) und Maximal (= stärkste vorstellbare Krankheitsaktivität).



Ergebnis: %

Wie stark sind Ihre Schmerzen jetzt?

Bitte markieren Sie auf der Skala Ihre aktuelle Schmerzstärke zwischen Minimal (= keine Schmerzen) und Maximal (= stärkste vorstellbare Schmerzen).



Ergebnis: %

Pat. Nr.: 0111 Name: Vorname: Geb. Datum:

rechts links rechts links

Weitere Befunde (Kardex):

Zusätzliche Berechnung von CDAI und SDAI:
 Aktivität (Aktuelle) (0 bis 100)
 errechneter CDAI (0,0 bis 76,9)
 errechneter SDAI (0,0 bis ca. 100)
 Hinweis: Es können max. 50 Gelenkschmerzen und 70 geschwollene Gelenke erfasst werden.

Druckschmerzhaftigkeit Gelenke (DAS):
 Geschwollene Gelenke (SAP):
 DAS: Aktivität (0 bis 100):
 errechneter DAS 28 (CRP):
 errechneter DAS 28 (CRP):
 erfasst von: am: 12.10.2012
 Gedruckt am: 12.10.2012

Frankfurt, 10/12

erfasst von am 15.10.2012

Gedruckt am: 15.10.2012

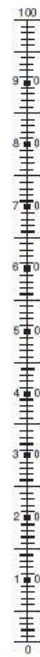
Pat. Nr.: Name: Vorname: Geb. Datum:

EQ VAS Best denkbarer Gesundheitszustand

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder wie schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untersten oder den obersten Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihnen den heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger Gesundheitszustand



Schlechtest denkbarer Gesundheitszustand

berühmter EQ-5D Health State: erfasst von: am:
 errechneter EQ-5D Index:
 Gesundheitszustand EQ VAS Score:
 Gedruckt am: 15.10.2012

RheumaDok_V4.9E12

Seite: 2

erfasst am: 15.10.2012

WHO-6 FRAGEBOGEN ZUM WOHLBEFINDEN (Version 1998)

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

In den letzten 2 Wochen ...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
... war ich froh und guter Laune	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0

erfasst von: am:
 Punktwert (0 bis 100%): %
 Gedruckt am: 24.07.2013

RheumaDok_V4.1.1

Pat. Nr.: Name: Vorname: Geb. Datum:

PHQ-9 - Modul "Depressivität" aus dem PHQ-D

Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können.

Wie oft fühlen Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis, zu essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie zu enttäuschen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil "zappelig" oder ruhelos oder hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Depressive Episode/Major Depressive Syndrom wahrscheinlich:
 Nicht näher bezeichnete depressive Episode/Minor Depression oder Dysthymie wahrscheinlich:

errechneter Skalensummenwert "Depressivität" (0 bis 27):
 erfasst von: am:
 Gedruckt am: 12.10.2012

Pat. Nr.: Name: Vorname: Geb. Datum:

FACT-Erschöpfung (Fassung 4)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden.

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der Aussagen IM LAUFE DER LETZTEN 7 TAGE auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl markieren.

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich bin erschöpft.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich fühle mich insgesamt sehr schwach.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt).	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin müde.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe Energie.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Bauern, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.).	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin zu müde, um zu essen.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Bauern, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.).	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich musste meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin.	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

FACT-Fatigue
 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, a 13-Item FACT Fatigue Scale
 Copyright by David Cella, Ph.D., Gannan Copyright 1987, 1997.
 Lizenznehmer: Roche Pharma AG und Chugai Pharma Marketing Ltd.

errechneter Fatigue Subscale Score (000 bis 52,00):
 erfasst von: am:
 Gedruckt am: 15.10.2012

Pat. Nr.: 1111 Name: _____ Vorname: _____ Geb. Datum: _____

RAID-Fragebogen für Patienten mit Rheumatoider Arthritis

1) Schmerzen:
 Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie stark Ihre Schmerzen aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in der letzten Woche waren.

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme Schmerzen

2) Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit:
 Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie groß die Schwierigkeiten waren, die Sie aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis während Ihrer alltäglichen körperlichen Tätigkeiten in der letzten Woche hatten.

keine Schwierigkeiten 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme Schwierigkeiten

3) Müdigkeit/Erschöpfung:
 Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie stark Ihre Müdigkeit aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in der letzten Woche war.

keine Müdigkeit 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 völlige Erschöpfung

4) Schlaf:
 Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie viel Schwierigkeiten sie mit Schlaf (insbesondere nächtlichem Durchschlafen) aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in der letzten Woche hatten.

keine Schwierigkeiten 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme Schwierigkeiten

5) Körperliches Wohlbefinden:
 Wie würden Sie Ihr körperliches Wohlbefinden in der vergangenen Woche einschätzen, wenn Sie Ihre Arthritis insgesamt beurteilen? Kreuzen Sie den Wert auf der Skala an, der am besten das Ausmaß Ihres körperlichen Wohlbefindens beschreibt!

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

Weiter auf Seite 2 ...

Pat. Nr.: 1111 Name: _____ Vorname: _____ Geb. Datum: _____

6) Psychisches Wohlbefinden:
 Wie würden Sie Ihr psychisches Wohlbefinden in der vergangenen Woche einschätzen, wenn Sie Ihre Arthritis insgesamt beurteilen? Kreuzen Sie den Wert auf der Skala an, der am besten das Ausmaß Ihres psychischen Wohlbefindens beschreibt!

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

7) Situationsbewältigung:
 Wie schwierig war es für Sie, mit Ihrer Erkrankung zurechtzukommen, wenn Sie insgesamt an Ihre Arthritis denken? Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, inwiefern Sie die mit Ihrer rheumatoiden Arthritis verbundenen Beschwerden in der letzten Woche meistern konnten.

keine Schwierigkeiten 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extreme Schwierigkeiten

Deutsche Version (c) M. Engbrecht und G. Schett, (Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen)

erfasst von _____ am 12.10.2022
 errechneter RAID-Score (0 bis 10,00): _____ Gedruckt am 12.10.2022

Abbildung 34: Fragebogen ADAPTERA

Verdacht auf RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Fax an

RHEUMA.VOR
Schnell erkennen. Gezielt handeln.
Koordinierungszentrale
☎ 0671 932990

Fax von

Adresse Überweiser bitte mit Fax und Telefon

Patient/in

Vorname _____ Nachname _____

Geburtsdatum _____ Krankenkasse _____

Telefon (tagsüber) _____

Kriterien für einen Akut-Termin

- 2 oder mehr geschwollene und schmerzende Gelenke seit _____ Wochen
- Morgensteife > 30 min Dauer (min.): _____
- BSG-Erhöhung Wert (mm/1h): _____ bestimmt am: _____
- CRP-Erhöhung Wert (mg/l): _____ Normbereich: _____ bestimmt am: _____

Die Patientin/der Patient erfüllt die Kriterien für die Aufnahme in das Rheuma.VOR Netzwerk. Über die grundlegenden Ziele und Angebote von Rheuma.VOR habe ich sie/ihn informiert. Entsprechend der Qualitätsziele von Rheuma.VOR bitte ich dabei um einen Termin innerhalb möglichst kurzer Zeit.

Unterschrift Hausarzt/-ärztin oder Orthopäde/-in _____

Terminbestätigung (Rückfax Rheumatologe/-in) _____ Akut-Termin _____ Unterschrift Rheumatologe/-in _____

Patienteneinwilligung zur Weitergabe des Fax-Anmeldeformulars an Rheuma.VOR

Mein behandelnder Hausarzt/meine Hausärztin oder Orthopäde/-in hat mich darauf hingewiesen, dass er/sie diesen Bogen an einen spezialisierten Rheumatologen sendet, um dort innerhalb von 14 Tagen einen Termin für mich zu erreichen. Gleichzeitig leitet er/sie den Bogen auch an die Koordinationszentrale Rheuma.VOR am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach weiter. Über die grundlegenden Ziele und Angebote von Rheuma.VOR hat mich mein Arzt/meine Ärztin informiert. Ich bin informiert, dass meine persönlichen Daten nur in der Datenbank von Rheuma.VOR gespeichert werden, wenn sich der Verdacht auf Rheumatoide Arthritis bei meinem ersten Termin beim Rheumatologen bestätigt und ich dann eine entsprechende Patienteneinwilligung unterzeichne. Wenn sich der Verdacht nicht bestätigt, oder ich nach einer ausführlichen Information durch meinen Rheumatologen/meine Rheumatologin nicht in das Netzwerk Rheuma.VOR aufgenommen werden möchte, werden meine Daten bei der Koordinationszentrale umgehend vernichtet.

Ich bin mit der Weitergabe dieses Bogens an die Koordinationszentrale von Rheuma.VOR am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach einverstanden.

Unterschrift Patient/-in _____

www.rheuma-vor.de

Der Aufbau von Rheuma-VOR wird aus Mitteln des Innovationsfonds über drei Jahre gefördert. Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den Jahren 2014 – 2017 neue Vertragsgeplante, die über die bisherige Regelvorgang hinausgehen und diese nachhaltig verbessern.



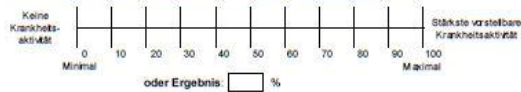
Abbildung 35: Fax-Anmeldeformular RA in Rheuma-VOR

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

Befunde (BSG, CRP, Röntgen)

Wie beurteilen Sie die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten?

Bitte geben Sie auf der Skala Ihre Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität zwischen Minimal (= keine Krankheitsaktivität) und Maximal (= stärkste vorstellbare Krankheitsaktivität) an.



Gemäß Praxisroutine

BSG (1. Stunde) CRP [mg/dl] (Wertebereich 0,0 bis 99,9)
 (Wertebereich 0,05 bis 200,00)
 Anti-CCP (RF/ml) (Normalbereich bis 5,00)
 Anti-MCV (RF/ml) (Wertebereich 0 bis 1000)
 Rheumafaktor positiv negativ
 HLA-B27-Status positiv negativ

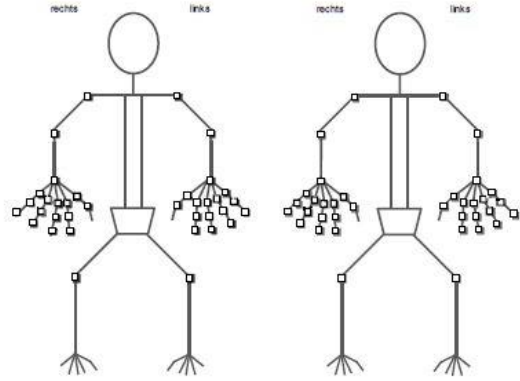
Weitere Befunde (falls vorhanden):

Blutdruck: systolisch diastolisch mm Hg
 Gesamt Cholesterin: mg/dl mmol/l
 HDL Cholesterin: mg/dl mmol/l
 LDL Cholesterin: mg/dl mmol/l
 NT pro BNP: pg/dl pmol/l

1/6

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

DAS - 28



Druckschmerzhafte Gelenke:

Bitte ankreuzen

Geschwollene Gelenke:

Bitte ankreuzen

2/6

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

Kerndokumentation

Beginn typischer Beschwerden/Symptome: / MM / JJJJ
 Betreuungsbeginn in der Praxis: Untersuchungsdatum, s.o.
 Oder, anders Datum:

Diagnose:

MD5_ chronische Polyarthritis, seropositiv
 MD6_ chronische Polyarthritis, seronegativ
 MD6.9 chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
 andere:

Wie schwer ist die Krankheit ausgeprägt (im Verhältnis zu anderen Patienten dieser Diagnose)?

1 asymptomatisch
 2 leicht
 3 mittel
 4 schwer
 5 sehr schwer

Befindet sich der Patient aktuell in einem Schub der Erkrankung?

nein ja

Bildgebende Verfahren in den letzten 12 Monaten

Röntgen, Hände:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
arthritische Direktzeichen:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Röntgen, Vorfüße:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
arthritische Direktzeichen:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Röntgen, Wirbelsäule/SG:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
MRT:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
CT:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Gelenksonographie:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Osteodensitometrie:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
keine derartige Bildgebung:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Erosion:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Progress gegenüber letzter Befundung:	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja

3/6

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

Komorbidität (mehrfach markierbar)

Nein		Ja, dann s. rechts	Mit Dauermedikation	
			Nein	Ja
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Anämie <input type="radio"/> normozytär <input type="radio"/> mikrozytär <input type="radio"/> makrozytär	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atemwegs-/Lungenerkrankung, chronische	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Chronisches Schmerzsyndrom/Fibromyalgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression, psychische Erkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Gastritis-/Ulceranamnese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Gelenkerkrankung, degenerative	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Herzkrankung, koronare/andere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Herzinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hypercholesterinämie/Fettstoffwechselstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hypertonie, arterielle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Lebererkrankung, chronische	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Magen-/Darmkrankung, andere chronische	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Neoplasie, maligne Ausschließlich Lymphom <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nierenerkrankung, chronische	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Osteopenie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Osteoporose manifest mit Fraktur <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Psoriasis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Rheumaknoten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schilddrüsenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaganfall/Durchblutungsstörung des Gehirns	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sjögren Syndrom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verschchlusskrankheit, periphere arterielle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wirbelsäulenerkrankung, degenerative/Bandscheibenvorfall	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sonstige Erkrankungen, und zwar:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="text"/>		
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Keine		

4/6

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

Start Basistherapie

Basistherapie		Einzel-Dosis [mg]	x mal täglich	alle x Tage	x mal wöchentlich	alle x Wochen	mit Monatsdosis
Präname	verordnet	Aktör- Jung					
Aspirinlast	<input type="checkbox"/>	APR					
Aspirin	<input type="checkbox"/>	ALR					
Aspirin	<input type="checkbox"/>	AZA					
Chloroquin	<input type="checkbox"/>	CQ					
Cyclophosphamid	<input type="checkbox"/>	CYC					
Cyclosporin A	<input type="checkbox"/>	CSA					
D-Penicillamin	<input type="checkbox"/>	DPA					
Hydroxychloroquin	<input type="checkbox"/>	HQ					
Intramusikuläres Gold	<input type="checkbox"/>	IMG					
Leflunomid	<input type="checkbox"/>	LEF					
Methotrexat oral	<input type="checkbox"/>	MTX-o					
Methotrexat parenteral	<input type="checkbox"/>	MTX-p					
Mycophenolat Mofetil	<input type="checkbox"/>	MMF					
Sulfasalazin	<input type="checkbox"/>	SSZ					
Tofacitinib	<input type="checkbox"/>	TOF					
Keine konventionelle Basistherapie	<input type="checkbox"/>	IKED					

Biologika		verordnet iv	Aktör- Jung	Einzel-Dosis [mg]	x mal täglich	alle x Tage	x mal wöchentlich	alle x Wochen	mit Monatsdosis
Präname	sc								
Abatacept (Orencia)	<input type="checkbox"/>	ABC							
Adalimumab (Humira)	<input type="checkbox"/>	ADM							
Anakinra (Kineret)	<input type="checkbox"/>	AK							
Belimumab (Benlysta)	<input type="checkbox"/>	BEL							
Certolizumab (Cimzia)	<input type="checkbox"/>	CEZ							
Etanercept (Enbrel)	<input type="checkbox"/>	ETC							
Golimumab (Simponi)	<input type="checkbox"/>	GOM							
Infliximab (Remicade)	<input type="checkbox"/>	INX							
Rituximab (Mab Thera)	<input type="checkbox"/>	RT							
Secukinumab (Cosentyx)	<input type="checkbox"/>	SEC							
Tocilizumab (Actemra)	<input type="checkbox"/>	TOZ							
Ustekinumab (Stelara)	<input type="checkbox"/>	UST							
Biolimter	<input type="checkbox"/>								

5/6

Datum: _____ Patientennachname, Vorname: _____

Glucocorticoide	verordnet	Abkürzung	aktuelle Dosis [mg/Tag]	angefasst [mg/Tag] (geschätzte mittlere Dosis)	seit Monat/Jahr																								
Prednisonäquivalenz	<input type="checkbox"/>	PRED																											
Importierte Erhöhung der Dosierung für Glucocorticoide ("Stoßtherapie"): <input type="checkbox"/>																													
Prednison MR (wirzigertes Wirkprinzip): <input type="checkbox"/>																													
Bemerkung (z.B. Absetzgrund):																													
<table border="0"> <tr> <td>Sonstige Medikamente</td> <td>verordnet</td> <td>Einnahmeschema kontinuierlich / bei Bedarf</td> </tr> <tr> <td>NSAR</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Selektive Cox-2-Hemmer</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Celecoxib</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Etoricoxib</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Opiode</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anderer Analgetika</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sonstige Dauermedikation</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>mit</td> </tr> </table>						Sonstige Medikamente	verordnet	Einnahmeschema kontinuierlich / bei Bedarf	NSAR	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	Selektive Cox-2-Hemmer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	Celecoxib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	Etoricoxib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	Opiode	<input type="checkbox"/>		Anderer Analgetika	<input type="checkbox"/>		Sonstige Dauermedikation	<input type="checkbox"/>	mit
Sonstige Medikamente	verordnet	Einnahmeschema kontinuierlich / bei Bedarf																											
NSAR	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>																											
Selektive Cox-2-Hemmer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>																											
Celecoxib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>																											
Etoricoxib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>																											
Opiode	<input type="checkbox"/>																												
Anderer Analgetika	<input type="checkbox"/>																												
Sonstige Dauermedikation	<input type="checkbox"/>	mit																											
keine sonstigen Medikamente <input type="checkbox"/>																													
Osteoporoseprophylaxe (Calcium/Magnesium) <input type="checkbox"/>																													
Osteoporosetherapie <input type="checkbox"/>																													
Antidiabetika <input type="checkbox"/>																													
Antihypertonika <input type="checkbox"/>																													
cardial wirksame Medikamente <input type="checkbox"/>																													
bronchopulmonalwirksame Medikamente <input type="checkbox"/>																													

Vielen Dank für Ihre Unterstützung

6/6

Abbildung 36: Arztfragebogen Rheuma-VOR

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Patientenstammdaten

Wir bitten Sie, den nachfolgenden Kurzfragebogen auszufüllen. Bitte versuchen Sie, jede Frage zu beantworten.

In welchem Jahr wurden Sie geboren? [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] Geschlecht: Weiblich Männlich

Seit wann haben Sie rheumatische Beschwerden? (MM/JJJJ) [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Wann wurden Sie zum ersten Mal durch einen Rheumatologen betreut? (MM/JJJJ) (ambulant oder in Rahmen eines Krankenhauses/ambulanz) [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Seit wann werden Sie in dieser Praxis/Sprechstunde betreut? (MM/JJJJ) [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Körpergewicht: [] [] [] [] kg Körpergröße: [] [] [] [] [] [] cm

Wie beurteilen Sie insgesamt die Qualität der Behandlung, die Sie wegen Ihres gesundheitlichen Problems zur Zeit erhalten?

sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht

Welche Impfungen haben Sie in den letzten 12 Monaten erhalten?

Tetanus:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Pneumokokken:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Grippe:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Hepatitis B:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt

Rauchen Sie?

Ja, täglich -> seit wie vielen Jahren? _____ Ich habe früher _____ Jahre geraucht und vor _____ Jahren aufhört.

Ja, gelegentlich Ich habe nie geraucht.

Gab es einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bei leistungsfähigen Verwandten (z.B. Eltern, Geschwister, eigene Kinder)? vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen oder vor dem 55. Lebensjahr bei Männern Ja Nein

Gab es eine Rheumaserkrankung bei leistungsfähigen Verwandten (z.B. Eltern, Geschwister, eigene Kinder)? Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Patientenstammdaten

Wir bitten Sie, den nachfolgenden Kurzfragebogen auszufüllen. Bitte versuchen Sie, jede Frage zu beantworten.

Welchen höchsten allgemeinen Schulabschluss haben Sie?

Kein Schulabschluss	<input type="checkbox"/>
Hauptschule (Volksschule)	<input type="checkbox"/>
Mittlere Reife / Realschule / POS (10. Klasse)	<input type="checkbox"/>
Fachhochschulreife	<input type="checkbox"/>
Abitur / Hochschulreife (Gymnasium)	<input type="checkbox"/>

Welche Berufsbildung haben Sie abgeschlossen?

Keine	<input type="checkbox"/>
Im Beruf angelehrt	<input type="checkbox"/>
Lehre / Fachhochschulbildung (2 Jahre)	<input type="checkbox"/>
Lehre / Fachhochschulbildung (3 Jahre)	<input type="checkbox"/>
Fachhochschulstudium	<input type="checkbox"/>
Hochschulstudium / Universität	<input type="checkbox"/>

Wo wohnen Sie? Bitte tragen Sie die ersten drei Stellen der Postleitzahl Ihres Wohnortes ein: [] [] []

Wohnen Sie:

In einer Stadt mit mehr als 1.000.000 Einwohnern	<input type="checkbox"/>
In einer Stadt mit 100.000 bis 1.000.000 Einwohnern	<input type="checkbox"/>
In einer Stadt mit 20.000 bis 100.000 Einwohnern	<input type="checkbox"/>
In einer Stadt mit 5.000 bis 20.000 Einwohnern	<input type="checkbox"/>
In einer Stadt mit unter 5.000 Einwohnern	<input type="checkbox"/>

Wie weit ist es von Ihnen zu Hause bis zu dieser rheumatologischen Praxis/Klinik? Ca. [] [] [] km

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Kerndokumentation Kurzfragebogen

Bitte versuchen Sie, jede Frage zu beantworten.

Wie würden Sie heute die Aktivität Ihrer rheumatischen Erkrankung einschätzen?

Keine Aktivität: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr hohe Aktivität

Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in den letzten 7 Tagen einschätzen?

Keine Schmerzen: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Unträglich Schmerzen

Wie schwierig war es in den letzten 7 Tagen für Sie, alltägliche körperliche Tätigkeiten nachzugehen?

Nicht schwierig: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr schwierig

Wie sehr haben Sie in den letzten 7 Tagen unter ungewöhnlicher Ermüdung und Müdigkeit gelitten?

Gar nicht: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr stark

Litten Sie in den letzten 7 Tagen unter Schlafstörungen? (Probleme beim Ein- oder Durchschlafen)

Gar nicht: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr stark

Wie war Ihr körperliches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen?

Sehr gut: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr schlecht

Wie war Ihr psychisches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen?

Sehr gut: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr schlecht

Wie schwierig war es in den letzten 7 Tagen für Sie, mit Ihrer rheumatischen Erkrankung zurechtzukommen?

Nicht schwierig: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Sehr schwierig

Waren Ihre Gelenke steif, als Sie heute morgen aufwachten?

Nein Ja, und zwar _____ Minuten

Wie viele eigene Zähne haben Sie noch (einschließlich überkronter Zähne)?

Noch alle 28 Zähne (Weisheitszähne nicht mit gerechnet) Nicht mehr alle Zähne, es fehlen mir _____ meiner 28 Zähne Keinen Zahn mehr

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre rheumatische Erkrankung (Fortsetzung):

Wenn Sie erwerbsfähig sind oder im letzten Jahr waren, waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer rheumatischen Erkrankung arbeitsunfähig (wenn geschleibt)?

Nein Ja und zwar _____ Tage

Sind Sie derzeit krankgeschrieben?

Nein Ja

Waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer rheumatischen Beschwerden stationär im Krankenhaus? Bitte geben Sie die Gesamtdauer der Aufenthalte an.

Nein Ja und zwar _____ Tage

Haben Sie in den letzten 12 Monaten an einer medizinischen Rehabilitation teilgenommen?

Nein Ja, ambulant Ja, stationär, wenn stationär, für _____ Wochen Ja, ambulant und stationär

Wir haben noch einige Fragen zu Ihrer Person. Diese Angaben dienen lediglich statistischen Zwecken.

Wie ist Ihre derzeitige berufliche Situation? Wenn Sie berentet bzw. im Ruhestand sind, sind Sie:

Vollzeiterwerbstätig Im Vorruhestand

Teilzeit erwerbstätig Berentet wg. Erwerbs-/Berufs unfähigkeits etc. _____

arbeitslos arbeitslos wegen der rheumatischen Erkrankung

In Ausbildung/Umstellung arbeitslos wegen anderer Erkrankung, Unfall, etc.

Vorzeitig/altershalber berentet Berentet wg. Erreichung der Altersgrenze seit _____

Sonstiges _____

In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit beschäftigt bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?

Arbeiter/in Angestellter Beamter/in Selbstständig

Welche Personen leben in Ihrem Haushalt?

(Ehe-)Partner Kinder Andere Ich lebe allein Ich lebe im Alten- oder Pflegeheim

Wie oft treiben Sie Sport?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche	Regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche	Regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche	Regelmäßig, als 1 Stunde in der Woche	Keine sportliche Betätigung

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

Ja Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen	Ja, aber mit Mühe Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen	Nein, oder nur mit fremder Hilfe Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft
--	---	--

Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es Er Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zu ist, und kreuzen Sie das entsprechende Feld an. Bitte lassen Sie keine Frage aus.	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1. Können Sie Brot streichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Können Sie Wasserfahne auf- und zudecken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Können Sie sich Stühle an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergehängten Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5/11

Datum: _____ Name, Vorname: _____

EuroQoL-5D (EQ-5D)

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz (x) in jeder Gruppe machen.

1. Beweglichkeit / Mobilität	
Ich habe keine Probleme herumzugehen	<input type="checkbox"/> 1
Ich habe einige Probleme herumzugehen	<input type="checkbox"/> 2
Ich bin ans Bett gebunden	<input type="checkbox"/> 3
2. Für sich selbst sorgen	
Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	<input type="checkbox"/> 1
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen	<input type="checkbox"/> 2
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="checkbox"/> 3
3. Allgemeine Tätigkeiten z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten	
Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="checkbox"/> 1
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen	<input type="checkbox"/> 2
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="checkbox"/> 3
4. Schmerzen / Körperliche Beschwerden	
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	<input type="checkbox"/> 1
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	<input type="checkbox"/> 2
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	<input type="checkbox"/> 3
5. Angst / Niedergeschlagenheit	
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	<input type="checkbox"/> 1
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	<input type="checkbox"/> 2
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert	<input type="checkbox"/> 3

Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihren derzeitigen Gesundheitszustand am besten beschreibt



6/11

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Symptome Arthritis (RADAI)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieser Bogen dient dazu, das Ausmaß Ihrer rheumatischen Erkrankung genau zu erfassen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu Ihren rheumatischen Beschwerden. Lassen Sie bitte keine Frage aus.

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden 4 Skalen jeweils eine Zahl zwischen 0 und 10 an. (2)

1) Wie aktiv war Ihre Arthritis (entzündliche Gelenkerkrankung) im allgemeine während der letzten sechs Monate?
 überhaut nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrem aktiv

2) Wie aktiv ist Ihre Arthritis heute bezüglich Druckempfindlichkeit und Schwellung der Gelenke?
 überhaut nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrem aktiv

3) Wie stark ist Ihr Arthritis - Schmerz heute?
 keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unerträgliche Schmerzen

4) Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
 sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

5) Waren Ihre Gelenke (Hände) steif als Sie heute morgen aufwachten?
 nein
 ja Wenn ja, wie lange dauerte diese Steifigkeit heute morgen? (3)
 weniger als 30 Minuten 2 - 4 Stunden
 30 Minuten bis 1 Stunde mehr als 4 Stunden
 1 - 2 Stunden den ganzen Tag

6) Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle die Stärke der Schmerzen an, die Sie heute verspüren. (3)

	Linke Seite				Rechte Seite			
	kein	leicht	mittelstark	stark	kein	leicht	mittelstark	stark
Schulter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ellenbogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fingergelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hülfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zehngelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7/11

Datum: _____ Name, Vorname: _____

Auswirkungen Arthritis (RAID)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieser Bogen dient dazu, die Auswirkungen Ihrer rheumatischen Erkrankung genau zu erfassen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu Ihren rheumatischen Beschwerden. Lassen Sie bitte keine Frage aus.

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden 7 Skalen jeweils eine Zahl zwischen 0 und 10 an. (3)

1) Schmerz: Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie stark Ihre Schmerzen aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in den letzten 7 Tagen waren.
 Keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme Schmerzen

2) Beeinträchtigung der Funktionalität: Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie groß die Schwierigkeiten waren, die Sie aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis bei alltäglichen körperlichen Tätigkeiten in den letzten 7 Tagen hatten.
 Keine Schwierigkeiten 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme Schwierigkeiten

3) Müdigkeit Erschöpfung: Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie stark Ihre Müdigkeit aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in den letzten 7 Tagen waren.
 Keine Müdigkeit 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Völlige Erschöpfung

4) Schlaf: Kreuzen Sie den Wert an, der am besten beschreibt, wie viel Schwierigkeiten sie mit Schlaf (insbesondere nächtlichem Durchschlafen) aufgrund Ihrer rheumatoiden Arthritis in den letzten 7 Tagen hatten.
 Keine Schwierigkeiten 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme Schwierigkeiten

5) Körperliches Wohlbefinden: Wie würden Sie Ihr körperliches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen einschätzen, wenn Sie Ihre rheumatoide Arthritis insgesamt beurteilen? Kreuzen Sie den Wert an, der am besten das Ausmaß Ihres körperlichen Wohlbefindens beschreibt.
 Sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sehr schlecht

6) Emotionales Wohlbefinden: Wie würden Sie Ihr emotionales Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen einschätzen, wenn Sie Ihre rheumatoide Arthritis insgesamt beurteilen? Kreuzen Sie den Wert an, der am besten das Ausmaß Ihres emotionalen Wohlbefindens beschreibt.
 Sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sehr schlecht

7) Situationsbewältigung: Wie gut konnten Sie in den letzten 7 Tagen mit Ihrer Erkrankung zurechtkommen/umgehen, wenn Sie Ihre rheumatoide Arthritis insgesamt beurteilen? Kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.
 Sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sehr schlecht

8/11

Datum: _____

Name, Vorname: _____

PHQ-9

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Wären Ihre Bewegung oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Gesamtwert				

9/11

Datum: _____

Name, Vorname: _____

Facit-Erschöpfung

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden.

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugefallen hat, indem Sie das entsprechende Kästchen markieren.

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	sehr
Ich bin erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich insgesamt sehr schwach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich lustlos (ungeliebt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkäufe, Freizeit, Sport usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin zu müde, um zu essen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkäufe, Freizeit, Sport usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich musste meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FACT-Fatigue
Function Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, a 13-item FACT Fatigue Scale
Copyright by David Cella, Ph.D., Denver, Copyright 1997, 1999
Lizenznehmer Roche Pharma AG und Otsuka Pharma Marketing Ltd.

10/11

Datum: _____

Name, Vorname: _____

WHO – 5 Fragebogen zum Wohlbefinden

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen.

Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

In den letzten 2 Wochen ...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
... war ich froh und guter Laune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... habe ich mich energiegelad und aktiv gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vielen Dank für Ihre Unterstützung

Abbildung 37: Patientenfragebogen Rheuma-VOR

10. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben. Zunächst danke ich herzlich meinem Doktorvater für seine ausgezeichnete, stets zuverlässige Unterstützung und Förderung meines wissenschaftlichen Werdegangs. Insbesondere seine Begeisterung, seine hilfreichen Anregungen, seine geduldige Betreuung und das mir entgegengebrachte Vertrauen haben mir in allen Phasen der Ausarbeitung, die Begeisterung der wissenschaftlich-klinischen Arbeit vermittelt.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Rheuma-VOR-Team, dem Team der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz und dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, dem Team vom Institut für medizinische Biometrie und Statistik am Universitätsklinikum Freiburg, sowie allen Patientinnen und Patienten und niedergelassenen Rheumatologen, die an ADAPThera und Rheuma-VOR teilgenommen haben.

Ein weiterer Dank gilt den weiteren drei Gutachtern*innen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie und vor allem bei meinem Schwiegervater für die zahlreichen, hilfreichen Anregungen und Korrekturen im Zuge meiner Publikationen und der Dissertationsschrift.

Mein größter Dank gilt meiner Frau, die mir in allen Situationen meines beruflichen und persönlichen Werdegangs liebevoll, verständnisvoll, hilfreich und unterstützend zur Seite steht, sowie meiner Tochter, die mir immer wieder aufzeigt, worauf es im Leben wirklich ankommt.