

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung über ein landesweites „Open-Access-Screening“
auf frühe rheumatische Erkrankungen**

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

Vorgelegt von

Nicolas Scharm
aus Pforzheim

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14. September 2023

*Für meine Eltern und Großeltern.
In Liebe und Dankbarkeit.*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	X
1 Einleitung/ Ziel der Dissertation	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Zielsetzung.....	1
1.3 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis - als häufigster chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung-, der Arthritis psoriatica und der seronegativen Spondyloarthritis	2
1.4 Komorbiditäten chronisch-entzündlicher Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen.....	4
1.4.1 Bedeutung der Risikofaktoren Übergewicht und Adipositas	9
1.4.2 Bedeutung der Komorbidität Depression.....	12
1.5 Therapieziele in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen	14
1.6 Sport als Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen	14
1.7 Bedeutung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie des C-reaktiven Proteins in der Labordiagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis sowie der seronegativen axialen Spondyloarthritis	17
2 Die frühe Diagnosestellung entzündlich-rheumatischer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen	20
2.1 Frühformen chronisch-entzündlicher Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen	20
2.1.1 Die frühe rheumatoide Arthritis (Früharthritis)	20
2.1.2 Die frühe Arthritis psoriatica (Psoriasisarthritis).....	24
2.1.3 Die frühe seronegative Spondyloarthritis.....	25
2.2 Defizitäre Versorgungslage entzündlich-rheumatischer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland – Problematik des Zugangs zur fachärztlich rheumatologischen Versorgung.....	26
2.3 Sozialmedizinische und sozioökonomische Bedeutung der Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	28
2.4 Ansatzpunkte zur Frühdiagnostik – Das Projekt Rheuma-VOR.....	29
2.5 Das Projekt Rheuma-Bus-Tour 2018.....	31

3	Methodik	34
3.1	Beschreibung des Screening-Fragebogens.....	35
3.2	Elemente des Screening-Fragebogens	35
3.2.1	Der WHO-5-Fragebogen / WHO-5-Wohlbefindens-Index (WHO-Five Well-Being Index).....	35
3.2.2	Funktionsfragebogen Hannover Rücken (FFbH-R) / Hannover Functional Questionnaire Backache.....	37
3.2.3	Aktivitätsfragebogen nach Baecke et al.	37
3.2.3.1	Arbeitsindex	38
3.2.3.2	Sportindex.....	39
3.2.3.3	Freizeitaktivitätsindex.....	39
3.2.4	PHQ-9 Fragebogen.....	39
4	Datenauswertung und statistische Analyse	42
4.1	Interferenzstatistik	47
5	Auswertung und Interpretation der Testergebnisse der unabhängigen Variablen der Testgruppe mit einem positivem CRP-Schnelltestergebnis im Vergleich zu der Testgruppe mit negativem CRP-Schnelltestergebnis	69
6	Diskussion	82
7	Zusammenfassung	89
8	Literaturverzeichnis	91
9	Anhang	109
10	Danksagung	124
11	Tabellarischer Lebenslauf	125

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADAPThERA	risikoADAPtierte RheumaTHERApie
AU	Arbeitsunfähigkeit
ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Anti-Cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP	Cyclische Citrullinpeptid-Antikörper
ASAS	Assessment of Spondylo-Arthritis international Society
APA	American Psychiatric Association
b-DMARDs	Biologicals-Disease-modifying antirheumatic drugs, krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BMI	Body-Mass-Index
BQHPA	Questionnaire for the Measurement of Habitual Physical Activity in epidemiological studies
cs-DMARDs	Konventionelle synthetische Disease-modifying antirheumatic, drugs, krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Clinically Suspect Arthralgia
CASPAR-Kriterien	Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis
COMORA	Comorbidities in Rheumatoid Arthritis
CT	Computertomographie
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DAS 28	Disease Activity Score in 28-joints
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EULAR	European League Against Rheumatism
ERA	Early Rheumatoid Arthritis
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
EBV	Epstein-Barr-Virus-(Infektion)

ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FFbH-R	Funktionsfragebogen Hannover-Rücken
HPA	Habitual Physical Activity
HLP	Hyperlipoproteinämie
IFN-gamma	Interferon-gamma
IL-6	Interleukin-6
IL-1	Interleukin-1
ICD-classification	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
m	männlich
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NHS-II	Nurses Health Study II
neg.	negativ
PoC	Proof-of-Concept-Netzwerk-Studie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PROCLAIR	Linking Patient-Reported Outcomes with Claims Data for Health Services Research in Rheumatology
PsA	Psoriasis-Arthritis
PRIME MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
pos.	positiv
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
SD	Standardabweichung
SpA	axiale Spondyloarthritis
T2T	Treat-to-Target
TNF-alpha	Tumor-Nekrosefaktor-alpha
Tab.	Tabelle
w	weiblich
WHO	World Health Organization
WHO-5	World Health Organization 5 Well Being Index

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeiten Ergebnis Schnelltest.....	43
Tabelle 2:	Häufigkeiten Geschlecht Gesamtkohorte	43
Tabelle 3:	Altersstruktur, CRP positiv	44
Tabelle 4:	Häufigkeiten Geschlecht, CRP positiv.....	44
Tabelle 5:	Häufigkeiten Geschlecht, CRP negativ	44
Tabelle 6:	Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP positiv.....	45
Tabelle 7:	Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP negativ	45
Tabelle 8:	Häufigkeiten Raucher, CRP positiv	45
Tabelle 9:	Häufigkeiten Raucher, CRP negativ.....	46
Tabelle 10:	Häufigkeiten Übergewicht, CRP positiv.....	46
Tabelle 11:	Häufigkeiten Übergewicht, CRP negativ	46
Tabelle 12:	Prüfung auf Multikollinearität Hypothese 1	48
Tabelle 13:	Modell vor Durchführung der Variablenselektion Hypothese 1	48
Tabelle 14:	Modell nach Durchführung der Variablenselektion Hypothese 1	49
Tabelle 15:	Häufigkeiten Geschlecht und Ergebnis Schnelltest	49
Tabelle 16:	Häufigkeiten Alter und Ergebnis Schnelltest.....	50
Tabelle 17:	Häufigkeiten Berufsabschluss und Ergebnis Schnelltest.....	51
Tabelle 18:	Häufigkeiten Raucher und Ergebnis Schnelltest.....	52
Tabelle 19:	Häufigkeiten Übergewicht und Ergebnis Schnelltest	54
Tabelle 20:	Häufigkeiten Intensität Arbeiten und Ergebnis Schnelltest	55
Tabelle 21:	Altersstruktur, CRP positiv	73
Tabelle 22:	Basischarakteristika der Teilnehmer	74
Tabelle 23:	Gruppenunterschiede der psychischen und physischen Gesundheitsparameter.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Das Projekt Rheuma Bus Tour 2018: Ablaufplan für Patienten	33
Abbildung 2:	Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Geschlecht und Ergebnis Schnelltest	50
Abbildung 3:	Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Alter und Ergebnis Schnelltest.....	51
Abbildung 4:	Auftretenshäufigkeiten nach Gruppen Berufsabschluss und Ergebnis Schnelltest	52
Abbildung 5:	Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Raucher und Ergebnis Schnelltest.....	53
Abbildung 6:	Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Übergewicht und Ergebnis Schnelltest	54
Abbildung 7:	Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Intensität Arbeiten und Ergebnis Schnelltest	55
Abbildung 8:	Boxplot BMI / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	57
Abbildung 9:	Boxplot Summe Prescreen / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	58
Abbildung 10:	Boxplot Intensität Arbeiten / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv.....	59
Abbildung 11:	Boxplot HPA Arbeitsindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv.....	60
Abbildung 12:	Boxplot HPA Sportindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	61
Abbildung 13:	Boxplot HPA Freizeitindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	62
Abbildung 14:	Boxplot HPA Gesamtindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	63
Abbildung 15:	Boxplot PHQ-9 auf 100 / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv.....	64
Abbildung 16:	Boxplot FFbH Summe / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	65
Abbildung 17:	Boxplot FFbH Score Kapazität / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv.....	66
Abbildung 18:	Boxplot WHO-5 Summe / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv	67
Abbildung 19:	Häufigkeiten Geschlecht Gesamtkohorte	69
Abbildung 20:	Häufigkeiten Geschlecht, CRP negativ	70
Abbildung 21:	Häufigkeiten Geschlecht, CRP positiv.....	70
Abbildung 22:	Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP positiv.....	71
Abbildung 23:	Häufigkeiten Raucher, CRP positiv	71
Abbildung 24:	Häufigkeiten Raucher, CRP negativ.....	72
Abbildung 25:	Häufigkeiten Alter, CRP positiv	73
Abbildung 26:	Häufigkeiten Übergewicht, CRP positiv.....	76

Abbildung 27:	Häufigkeiten Übergewicht, CRP negativ	76
Abbildung 28:	Histogramme HPA Arbeitsindex, HPA Sportindex, HPA Freizeitindex, HPA Gesamtindex, CRP positiv	77
Abbildung 29:	Histogramm PHQ-9, CRP Positiv	79
Abbildung 30:	Histogramm FFbH Summe, CRP Positiv.....	80
Abbildung 31:	Histogramm WHO-5, CRP Positiv	81
Abbildung 32:	Rheuma-Bus-Tour 2018, Flyer, Vorderseite.....	109
Abbildung 33:	Rheuma-Bus-Tour 2018, Flyer, Rückseite	110
Abbildung 34:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 1/6.....	111
Abbildung 35:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 2/6.....	112
Abbildung 36:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 3/6.....	113
Abbildung 37:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 4/6.....	114
Abbildung 38:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 5/6.....	115
Abbildung 39:	Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 6/6.....	116
Abbildung 40:	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 2010.....	117
Abbildung 41:	ACR- Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 1987	117
Abbildung 42:	Haupt- und Nebensymptome einer depressiven Episode nach ICD-10...	118
Abbildung 43:	Somatisches Syndrom, Begleiterscheinung einer depressiven Episode..	118
Abbildung 44:	WHO-5 Wohlfühltest	119
Abbildung 45:	Funktions-Fragebogen Hannover - FFbH.....	120
Abbildung 46:	BQHPA-Fragebogen, Seite 1/2	121
Abbildung 47:	BQHPA- Fragebogen, Seite 2/2	122
Abbildung 48:	PHQ-9-Fragebogen	123

1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

1.1 Hintergrund

Die Relevanz entzündlich-rheumatischer Erkrankungsbilder gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dabei stellt die Kombination aus einem optimalen Behandlungsbeginn innerhalb von 12 Wochen nach Beschwerdebeginn (1, 2) und dem Mangel an internistischen Rheumatologen eine große Herausforderung für alle Beteiligten dar. Ein Ansatzpunkt zur Lösung dieses Dilemmas könnte die koordinierte Kooperation von Patienten, Primärversorgern (Allgemeinärzten, Internisten, Orthopäden, Dermatologen) und den niedergelassenen Rheumatologen mithilfe einer zentralen Koordinationsstelle sein (3-5).

1.2 Zielsetzung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, den Nachweis zu erbringen, dass bereits beim möglichen Verdacht für das Vorliegen einer chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankung Unterschiede in der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit betroffener und nicht betroffener Probanden bestehen, die sich darin widerspiegelt, dass signifikante Unterschiede der Messwerte der im folgenden aufgeführten Parameter zwischen chronisch-entzündlichen (CRP positiv) und nicht-entzündlichen rheumatischen (CRP negativ) Erkrankungen vorliegen. Des Weiteren sollte auf Grund der unterschiedlichen Messwerte der jeweiligen Parameter der beiden Patientengruppen in Ergänzung zu den bereits vorhandenen ACR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis aus dem Jahr 2010 (6) (siehe Anhang, Abbildung 40) im Rahmen des Rheuma-VOR-Projektes unter Einbeziehung dieser Parameter ein Screening-Fragebogen entwickelt und etabliert werden, um aus gesundheits- und sozioökonomischen Gründen die frühestmögliche Erkennung chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen zu ermöglichen und die betroffenen Patienten so rasch wie möglich einer fachärztlich internistisch-rheumatologischen Diagnostik und Therapieeinleitung zuzuführen (5, 7, 8).

Bei den chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen des Rheuma-VOR-Projektes handelt es sich in erster Linie um die am häufigsten auftretende Erkrankung der rheumatoiden Arthritis (RA), daneben um die Arthritis psoriatica (PsA) sowie um die seronegative axiale Spondyloarthritis (SpA), deren häufigste Unterform die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) darstellt (9). Weiterhin sollen die bereits bei Erstdiagnose wie auch im Verlauf auftretenden Komorbiditäten der genannten Erkrankungsbilder und deren Bedeutung aufgezeigt werden. Die Frage nach diesen Komorbiditäten wird in den Screening-Fragebogen integriert.

1.3 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis - als häufigster chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung-, der Arthritis psoriatica und der seronegativen Spondyloarthritis

In Deutschland sind etwa 550 000 Betroffene manifest an einer RA erkrankt. Die Inzidenz der RA beträgt 20 bis 50 je 100 000 Personen pro Jahr in Nordeuropa. Die RA tritt gehäuft im höheren Alter und beim weiblichen Geschlecht auf (Frauen sind dreimal häufiger als Männer betroffen), bei Vorliegen bestimmter genetischer Marker sowie bei Rauchern und übergewichtigen Personen. Der Häufigkeitsgipfel ist bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65 und 75 Jahren.

Entsprechend einer Erhebung des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland vom November 2017 auf Grundlage der Analyse bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten im Zeitraum von 2009 bis 2015 betrug die Diagnoseprävalenz im Jahr 2015 1,08 %, wobei im Vergleich zum Jahr 2009 ein Anstieg um 0,87 % ermittelt wurde (10). Frauen wiesen über den Zeitraum von 2009 bis 2015 konstant eine fast fünffach höhere Diagnoseprävalenz als Männer auf (1,49 % gegenüber 0,62 %). Die höchste Diagnoseprävalenz wurde bei dieser Erhebung bei Frauen und Männern in der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen ermittelt (3,30 % Prozent bzw. 1,71 %). Darüber hinaus zeigte sich auf regionaler Ebene ein markantes Gefälle von Nord- bzw. Nordost nach Süd- bzw. Südwest. Die Inzidenz im Jahr 2014 betrug bundesweit 80 Neuerkrankungen je 100 000 gesetzlich Krankenversicherter. Frauen erkrankten mit 104 je 100 000 Patienten etwa doppelt so häufig wie Männer mit 54 je 100 000 Patienten. Der Anstieg der Diagnoseprävalenz in den genannten Jahren 2009 bis 2015 weist auf eine zunehmende Bedeutung der RA in der vertragsärztlichen Versorgung hin (11-13).

Die mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung geförderte PROCLAIR-Studie gibt die Prävalenz der RA in Deutschland auf der Basis von Kassendaten mit bis zu 1 % in der erwachsenen Bevölkerung wieder. Die Studienpopulation der PROCLAIR-Studie bestand aus mehr als 7 Millionen Versicherten, bei einem Frauenanteil von 60,2 %. Die Prävalenz stieg mit dem Alter an mit einem Peak in der Altersgruppe 70 – 79-Jährigen und war in Ostdeutschland am höchsten und in Süddeutschland am niedrigsten (11). Bei der PROCLAIR-Studie wurden mit Hilfe unterschiedlicher Falldefinitionen in Abrechnungsdaten der Barmer Ersatzkasse flächendeckend für Deutschland die Prävalenz der RA in Deutschland geschätzt. Zur Falldefinition wurden ICD-Diagnosen, durchgeführte Untersuchungen von Entzündungsparametern, spezifische Medikation und Facharztbehandlungen berücksichtigt (11). Die auf dem EULAR-Kongress in Amsterdam im Jahr 2018 vorgestellten Ergebnisse der PROCLAIR-Studie verdeutlichen, dass sich Komorbiditäten nicht nur negativ auf das Erreichen einer Remission, sondern auch auf die Mortalität auswirken. Diese Studie schloss annähernd hunderttausend Patienten ein. Auf den vordersten Plätzen der Komorbiditäten fanden sich ne-

ben kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie (HLP) und Übergewicht auch Komorbiditäten wie Osteoporose und Depression.

Eine weitere Bevölkerungsstudie von Wasmus et al. (1989) schätzt die Prävalenz der RA für Deutschland auf 0,9 % (14). Je nach Datenlage und Falldefinition wird die Prävalenz der RA in nationalen und internationalen Studien in Nordamerika und Nordeuropa zwischen 0,3 und 1,0 Prozent geschätzt (14-17). Die Inzidenz, an einer RA zu erkranken, steigt mit dem Alter an und liegt in verschiedenen Bevölkerungsstudien für Männer bei 25-30 und für Frauen bei 50-60 je hunderttausend Erwachsene. Für eine optimale Langzeitprognose ist ein koordiniertes Zusammenspiel der verschiedenen Versorgungsebenen notwendig. Voraussetzung für einen guten Therapieerfolg ist die frühe Diagnosestellung, die durch die modifizierten ACR-Kriterien erleichtert wird (10). Die Zahl der Neuerkrankungen an einer rheumatoiden Arthritis lag in Nordamerika und Nordeuropa im Jahr 2010 zwischen 20 und 50 je 100 000 Personen pro Jahr (18). Nach Erhebung des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) in Berlin erkranken jährlich in Deutschland etwa 300 - 500 Menschen pro Millionen Einwohner neu an einer RA, was in etwa 27 000 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht. Bei einer Prävalenz von etwa 0,8 Prozent der erwachsenen Bevölkerung leben gegenwärtig in Deutschland etwa 534 000 Menschen, die an einer RA erkrankt sind. Etwa dreiviertel der Betroffenen sind Frauen im mittleren und höheren Lebensalter (13). Der Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen ist bei Frauen zwischen 50 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65 und 75 Jahren. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Die demographische Entwicklung der zurückliegenden beiden Jahrzehnte und die Zunahme der Lebenserwartung führte per se zu einer Zunahme der Prävalenz (19).

Im Vergleich zur RA besteht bei der Arthritis psoriatica eine epidemiologisch heterogene Datenlage bezüglich der Häufigkeit im Allgemeinen, der prädisponierenden Altersgruppen, der Häufigkeit des Befalls von Gelenken, der Wirbelsäule und Enthesen und wie auch der extra-artikulären Manifestationen (19-21). Eine ausgesprochene Vielfalt zeichnet die klinische Manifestation der Arthritis psoriatica aus. Ihre Häufigkeit bzw. Prävalenz wird in einer Breite von 6 bis 42 % (maximal bis zu 73 %) der Psoriasis-vulgaris-erkrankten Patienten angegeben oder allgemein akzeptiert (22, 23). In diesem Zusammenhang sei auch auf den Mainzer PsA-Screening- und Frühdiagnostik-Algorithmus hingewiesen, der sich in der Evaluation von Psoriasis-vulgaris-Patienten bezüglich der Manifestation einer Arthritis psoriatica hinsichtlich der klinischen Zeit- und Kosteneffizienz bewährt hat, da sich bei der Hälfte der Arthritis-psoriatica-Patienten bereits nach zweijährigem Krankheitsverlauf erosive Veränderung nachweisen ließen (24). Entsprechend den Erhebungen der Daten der Krankenversicherer befinden sich derzeit etwa zwei Millionen Menschen auf Grund einer Psoriasis vulgaris in dermatologischer bzw. ärztlicher Behandlung. Von diesen zwei Millionen an einer Psoriasis erkrankten Patienten treten in etwa 20-30 % der Fälle eine Arthritis psoriatica auf (20). In etwa Zweidrittel der Arthritis-

psoriatica-Patienten geht die Psoriasis-vulgaris-Erkrankung der Gelenk- und Sehnenmanifestation um Jahre voraus. Nach aktuellen Daten liegt die Inzidenzrate wesentlich höher als früher mit 5-10 % angenommen. Es bestehen deutliche regionale und geographische Unterschiede, die auch auf differenten genetischen Hintergründen beruhen können.

Die Prävalenz der gesamten Gruppe der Spondylarthritiden liegt nach übereinstimmender Auffassung zahlreicher Autoren bei etwa 1-2 % in der mitteleuropäischen Population (25-27). Die Prävalenz der ankolysierenden Spondylitis (M. Bechterew) beträgt etwa 0,5 %. Die Prävalenz der seronegativen Spondyloarthritiden hängt in ihrer Gesamtheit auch deutlich von der Prävalenz des Genmerkmals HLA-B-27 in der jeweiligen Population ab. In Mitteleuropa beträgt die Häufigkeit des HLA-B-27 Antigens in etwa 6-9 % (21, 25, 28). Die Erkrankung beginnt meist im dritten bis vierten Lebensjahrzent und ist bei Männern etwa 2,5-fach häufiger als bei Frauen anzutreffen (29).

1.4 Komorbiditäten chronisch-entzündlicher Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

Seit den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts ist bekannt, dass die RA mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einhergeht, welche wiederum die Mortalität der Erkrankung erhöht. Diese führen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Verkürzung der Lebenserwartung im Vergleich zu der gesunden Allgemeinbevölkerung. Diese Verkürzung der Lebenserwartung beträgt zwischen drei und achtzehn Jahren. Darüber hinaus tragen Komorbiditäten auch in erheblichem Ausmaß zu einer erhöhten Morbidität und erhöhten Mortalität bei Patienten bei, die an einer Psoriasisarthritis oder einer seronegativen Spondyloarthritis erkrankt sind (18, 30-34).

Die aktuelle Studiensituation legt vermehrt Augenmerk auf das Auftreten von Komorbiditäten bei Früharthritiden, nachdem deren Auftreten im Verlauf der Erkrankung in zahlreichen belegt ist. Ausschließlich an einer RA erkrankte Patienten bilden die Ausnahme. Bei Erkrankungsbeginn leidet der RA-Patient in der Regel bereits zumindest an einer chronischen Erkrankung und tendiert dazu, unabhängig vom erhöhten Risiko, mehr Erkrankungen zu akkumulieren als die altersgleiche Normalbevölkerung. Mindestens die Hälfte der Patienten sind zu Krankheitsbeginn bereits multimorbide. Eine Situation, die sich im Laufe der Erkrankung noch verschärfen kann, auch weil die RA selbst das Risiko für bestimmte Krankheiten erhöht (35). Die Häufigkeit von Komorbiditäten ist geschlechtsabhängig und steigt mit dem Alter und der Krankheitsdauer an. In einer britischen Kohorten-Studie hatten 30 % der Patienten zu Beginn der RA und 80 % nach fünfzehnjähriger Krankheitsdauer mindestens eine Komorbidität aufzuweisen (36).

Nach den jährlichen Auswertungen der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) weisen rund 80 % an einer rheumatoiden Arthritis Erkrankten ein oder mehrere Komorbiditäten auf (35). Die Daten der jährlichen Auswertungen aus der Kern-

dokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) zeigen, dass etwa 80 % der Patienten mit klassischem Gelenkrheuma von mindestens einer Begleiterkrankung betroffen sind. Diese Begleiterkrankungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, deren Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der Medikation. Nach diesen Begleiterkrankungen sollte bereits zu Krankheitsbeginn aktiv gesucht werden, denn nur hierdurch lässt sich frühzeitig deren Behandlung einleiten. Insbesondere findet die Abklärung der Komorbiditäten „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ oder „Depressionen“ häufig keine Berücksichtigung (34, 37, 38).

Die Häufigkeit dieser Komorbiditäten ist bei anderen in der Kerndokumentation verfolgten Erkrankungen, wie der axialen Spondyloarthritis oder der Psoriasis-Arthritis, in etwa in gleichen Größenordnungen vorhanden. Sowohl der primär behandelnde Allgemeinmediziner wie auch in der Folge der fachinternistische Rheumatologe sollten Kenntnisse über das Vorkommen, die Therapie, die Wechselbeziehungen, die Auswirkungen von Komorbiditäten haben, um diese rechtzeitig zu erkennen und deren Behandlung einzuleiten, wodurch zusätzliche Folgeschäden der rheumatischen Erkrankung verhindert werden können (34).

Für das Erreichen einer nachhaltigen Remission bei RA-Patienten ist die Behandlung der Komorbiditäten unerlässlich, da deren Anzahl die Outcome-Parameter - wie die Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke - direkt beeinflusst (37). Dies wurde in der sogenannten PROCLAIR-Netzwerkstudie unter Auswertung von deutschen Krankenkassendaten und Patientenfragebögen ermittelt (31). Die Ergebnisse des internationalen COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis) - Projektes zeigen auf, dass mit jeder zusätzlichen Komorbidität die Wirksamkeit der Therapie mit Biologika um 11 % abnimmt (39, 40). Bei dieser Studie handelt es sich um eine multinationale Querschnittstudie aus dem Jahr 2014, die die Prävalenz von Komorbiditäten und deren Monitoring bei RA-Patienten aus 17 Ländern erfasste. Sie zeigt die häufigsten Komorbiditäten von über 3000 RA-Patienten. Hierbei ergab sich ein Prozentsatz von 15 % der an einer Depression erkrankten Patienten. 6 % der Erkrankten hatten bereits ein schweres kardiovaskuläres Ereignis. Der Anteil der Patienten mit deutlich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko war mit über 40 % außergewöhnlich hoch.

Den Verlauf der RA beeinflussten vor allem zwei Risikofaktoren; dies sind das Rauchen, das die Entwicklung einer RA begünstigen wie auch deren Krankheitsaktivität erhöhen kann (41, 42). Daneben verringert ein hoher Body-Mass-Index ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) das Ansprechen auf eine RA-Therapie und erhöht möglicherweise deren Krankheitsaktivität. Der großen Bedeutung der Komorbiditäten beim Therapiemanagement der RA wird in den zurückliegenden Jahren vermehrt Rechnung getragen (43, 44). So hat die EULAR (European League Against Rheumatism) auf ihrer Jahrestagung im Jahr 2016 für das Management von Komorbiditäten mehrere nationale Empfehlungen herausgegeben, da manche Komorbiditäten die Krankheitsaktivitäten und das Therapieansprechen beeinflussen (45). Letztlich wird die Prognose von

Patienten mit chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wesentlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten und deren Behandlung mitbestimmt (31, 43). In einer Kerndokumentation der deutschen kooperativen Rheumazentren aus dem Jahr 2012 werden vorliegende Komorbiditäten der Patienten mit etablierter RA angegeben: arterielle Hypertonie 36 %, degenerative Gelenkerkrankungen 23 %, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen 18 %, Osteoporose 18 %, Herzerkrankungen 12 %, Diabetes mellitus 11 %, Stoffwechselstörungen und Atemwegserkrankungen jeweils 10%, Gastritis- oder Ulcus-Anamnese jeweils 9%, Nierenerkrankungen 7 %, Malignome 6 %, Depressionen 6 % (35, 46, 47). Nach neueren Angaben des DRFZ aus dem Jahr 2016 wird die arterielle Hypertonie als die häufigste Komorbidität der RA angegeben, an der mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt sind. Die kardiovaskuläre Komorbidität stellt heute die häufigste Todesursache der Patienten mit RA dar (42, 48). Unter Berücksichtigung der traditionellen Risikofaktoren ist die RA ein unabhängiger Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und weist eine deutlich höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz, koronaren Herzerkrankungen, Myokardinfarkten und plötzlichen Herztodesfällen auf (49, 50). Von erheblicher klinischer Bedeutung ist darüber hinaus die pulmonale Komorbidität, hier insbesondere die interstitielle Lungenerkrankung, da sie bereits im frühen Krankheitsverlauf auftreten kann, eine sehr ungünstige Prognose besitzt und die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit RA ist (33, 51). Interstitielle Lungenveränderungen treten oft schon sehr früh im Krankheitsverlauf auf, verursachen aber lange Zeit keine Beschwerden. In Computertomographie-(CT) Aufnahmen finden sich bei 60 % der RA-Patienten Anzeichen für eine interstitielle Lungenerkrankung, klinische Symptome allerdings nur bei 6 % (52). In einer britischen RA-Kohortenstudie lag die kumulative Inzidenz für eine pulmonale Begleiterkrankung nach fünfzehnjähriger Krankheitsdauer bei 25 %. Bei der Hälfte der Fälle entwickelte sich eine obstruktive Lungenerkrankung, während die interstitielle Lungenerkrankung in dieser Studie mit 4 % deutlich seltener war. Obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen erhöhen die Gefahr einer respiratorischen Infektion und sind eine der Hauptursachen der Mortalität von RA-Patienten (33, 51). Das Risiko an letalen kardiovaskulären Ereignissen ist an die Krankheitsaktivität der RA gekoppelt und bei hochaktiver RA etwa doppelt so hoch im Vergleich zur Normalbevölkerung. Daraus ergibt sich die Forderung einer frühestmöglichen Diagnosestellung und Einleitung einer suffizienten Therapie zur Risikoreduktion von Komorbiditäten (43).

Die EULAR weist als Ergebnis ihrer Jahrestagung im Jahr 2016 darauf hin, dass der Prävention, dem Screening und dem Management von Komorbiditäten von Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wird und unterstreicht nachdrücklich die Bedeutung von Komorbiditäten im Krankheitsmanagement (32, 53). Sie erhebt die Forderung, dass zur Früherkennung alle an der Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen Beteiligten und auch die Patienten selbst mit Hilfe von Fragebögen (Screening-Bögen) dazu beitragen sollten. Alle Komorbiditäten sollten standardisiert und

regelmäßig, zumindest alle fünf Jahre, neu erhoben werden. Insbesondere sollten kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome (Lymphome/Bronchialkarzinome), Infektionen, Osteoporose, peptische Ulzera und Depressionen sorgfältig abgeklärt und therapiert werden. Nicht nur die Krankheitsaktivität, sondern auch die Komorbiditäten seien bei der Therapie der RA zu berücksichtigen (54). Eine hohe Krankheitsaktivität ist vice versa häufig mit Komorbiditäten assoziiert, so dass eine effektive Therapie auch Komorbiditäten vorbeugen kann. Unter Berücksichtigung der traditionellen Risikofaktoren ist die RA ein unabhängiger Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und weist eine deutlich höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz, koronaren Herzerkrankungen, Myokardinfarkten und plötzlichen Herztodesfällen auf (50, 55).

Weitere Aspekte und Ergebnisse zu den Komorbiditäten der RA aus der EULAR-Jahrestagung 2016 waren folgende: Übergewicht und Rauchen beeinträchtigt den Behandlungserfolg der RA, vor allem bei Patienten mit Früharthritis. Raucher mit Adipositas haben nur in 50 % eine Chance, innerhalb von 3 Jahren eine anhaltende Remission zu erreichen im Gegensatz zu einem Vergleichskollektiv männlicher Nichtraucher mit normalem BMI, wo diese Chance zu 41 % bestand (53). Noch geringer ist diese Wahrscheinlichkeit bei rauchenden übergewichtigen Frauen mit einem Prozentsatz von 27 % gegenüber 10 % des Vergleichskollektivs. Patienten mit einer RA haben ein 40 % erhöhtes Risiko an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken bzw. ein um 24% erhöhtes Risiko für einen Typ-1-Diabetes. Eine dänische Studie legt offen, dass RA-Patienten ein doppeltes so hohes Diabetesrisiko wie Dänen ohne RA haben (13 % gegenüber 5,7 %) (32). Die kardiovaskuläre bedingte Mortalität ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit RA. Sie steht noch vor der Mortalität durch die direkte Krankheitsmanifestation oder durch Therapiekomplicationen (34, 47, 51).

Die Häufigkeit der Depression als Komorbidität wird in der Literatur in etwa zwei- bis viermal häufiger angegeben als in der Normalbevölkerung. Obwohl sie nicht zu einer erhöhten Mortalität beiträgt, beeinflusst sie doch erheblich den Leidensdruck der Patienten; sie ist häufig gut behandelbar. Die Depression wirkt sich negativ auf die Krankheitsaktivität aus. Sie bewirkt eine niedrige Arbeitsproduktivität und verursacht hohe Krankheitskosten.

Von besonderem klinischem Interesse ist das Screening beziehungsweise die Erfassung kardiovaskulärer Komorbiditäten bei RA, da mehr als der Hälfte der an RA erkrankten Patienten von einer kardiovaskulären Komorbidität betroffen ist (35). Sie stellt die wichtigste Todesursache bei RA-Patienten dar. Diese Assoziation gilt in ähnlicher Form auch bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der PsA. Die systemische Entzündungsaktivität der RA stellt die Verbindung zur Manifestation der kardiovaskulären Komorbidität dar und ist mitverursachend für die Manifestation der Arteriosklerose, der endothelialen Dysfunktion, der Plaque-Instabilität sowie dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Die Erfassung des kardiovaskulären Risikos scheitert häufig an der unklaren Zuständigkeit zwischen primärversorgenden Allgemeinmedizinern und der nachfolgenden Versorgungskette, insbesondere

durch den internistischen Rheumatologen (37). Die subklinische Entzündungsaktivität mit geringer oder mäßiger Erhöhung der humoralen Entzündungsparameter kann der klinischen Manifestation und Diagnosestellung der RA (Früharthritis) um Jahre vorausgehen (48). So erleiden RA-Patienten in den zwei Jahren vor Diagnosestellung der RA eine dreifach höhere Rate an akuten Myokardinfarkten und eine sechsfach höhere Rate an stummen myokardialen Ereignissen (42, 43). Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist bei ihnen verdoppelt. Eine konsequente Senkung der Krankheitsaktivität wirkt sich somit in hohem Maße bereits in den frühesten Krankheitsphasen kardioprotektiv aus (42). Dies belegt unter anderem auch eine Untersuchung aus dem US-amerikanischen CORRONA- (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) Register. Die Krankheitsaktivität der RA hat etwa einen Anteil von 70 % an dem Risiko, einen Myokardinfarkt - ohne vorher bekannte koronare Herzerkrankung - zu erleiden, während die traditionellen Risikofaktoren hierbei nur zu einem Anteil von 30 % dazu beitragen (49). Dies ist das Ergebnis einer an über 5000 RA-Patienten durchgeführten Kohorten-Untersuchung eines multinationalen kardiovaskulären Konsortiums. Eine weitere holländische Kohorten-Untersuchung verdeutlicht die Bedeutung der Krankheitsaktivität für die Manifestation der koronaren Herzerkrankung; die Krankheitsdauer der RA hingegen wurde in dieser Untersuchung als hierfür nicht relevant gefunden (56). Da die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie bei 80 % aller RA-Patienten vorliegen, bei Männern häufiger als bei Frauen, weist eine holländische Kohortenstudie mit 720 RA-Patienten auf eine präventive antihypertensive und lipidsenkende Therapie hin, die bei 69 % dieser Patienten auf der Basis eines hohen kardiovaskulären Risikos indiziert war. Der leitliniengerechte Einsatz von Antihypertonika sowie Statinen senkt das kardiovaskuläre Risiko bei RA-Patienten signifikant (56). Das krankheitsassoziierte Risiko, einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei RA-Patienten in einem ähnlichen Bereich wie bei der koronaren Herzerkrankung. Dies betrifft vor allem jüngere Patienten und war in einer israelischen Studie für diesen Altersbereich hoch signifikant. Nach den Daten des deutschen RABBIT- (Rheumatoide Arthritis-Beobachtung der Biologika-Therapie) Registers sind als risikosteigernde Faktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls bei RA-Patienten ein zunehmendes Alter, das Vorliegen einer Hyperlipidämie, Rauchen, die unbehandelte kardiovaskuläre Erkrankung sowie schwere infektiöse Ereignisse. Hierbei erwies sich der Nikotinabusus als wichtigster Risikofaktor. In weiteren Kohorten-basierten Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass zum einen das Risiko für venöse Thrombosen wie auch für Lungenembolien bei RA-Patienten etwa doppelt so hoch war wie in Vergleichskohorten. Als ursächlich hierfür wird ein prothrombotischer Effekt von Entzündungsmechanismen auf das Gerinnungssystem angenommen, der durch den Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoiden zusätzlich signifikant verstärkt wird.

Die frühzeitige und aktuell noch defizitäre Erfassung und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren kann sich auf die Lebenserwartung des Rheumatikers positiv auswirken durch frühestmögliche Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies kann durch Screening auf diese Risikofaktoren ohne großen Zeitaufwand mittels Fragebögen standardisiert ohne großen Zeitaufwand erzielt werden, ausgefüllt durch den Patienten selbst unter Mitwirkung und Auswertung zum Beispiel auch einer rheumatologischen Fachassistenz (37).

Die auf dem EULAR-Kongress in Amsterdam im Jahr 2018 vorgestellten Ergebnisse der PROCLAIR-Studie verdeutlichen, dass sich Komorbiditäten nicht nur negativ auf das Erreichen einer Remission, sondern auch auf die Mortalität auswirken. Diese Studie schloss annähernd hunderttausend Patienten ein. Auf den vordersten Plätzen der Komorbiditäten befanden sich neben kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie (HLP) und Übergewicht auch Komorbiditäten wie Osteoporose und Depression (31, 37).

Die EULAR empfiehlt die Dokumentation folgender Komorbiditäten beziehungsweise Risikofaktoren (Stand 2016): Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren, die aktuelle kardiovaskuläre Therapie, das Vorhandensein von Malignomen und Infektionen in der Anamnese, den Impfstatus, den Nachweis peptischer Ulzera in der Anamnese einschließlich deren Risikofaktoren, die Frage nach osteoporotischen Frakturen in der Anamnese sowie Risikofaktoren für deren Entstehung und deren aktuelle Therapie, anamnestisch angegebene oder aktuell bestehende Depressionen einschließlich des Screenings auf Depressionen sowie die aktuelle antidepressive Therapie (47, 57).

1.4.1 Bedeutung der Risikofaktoren Übergewicht und Adipositas

Übergewicht beziehungsweise ein erhöhter BMI-Index nehmen in den zurückliegenden Jahren deutlich an Häufigkeit bei RA-Patient/Innen zu. Übergewicht korreliert mit einer eingeschränkten Funktionalität und einem schlechteren klinischen Outcome. Es ist darüber hinaus mit dem Auftreten weiterer Komorbiditäten assoziiert (58, 59). Der Body-Mass-Index (BMI) ergibt sich aus dem Gewicht in Kilogramm, dividiert durch die Körpergröße in Quadratmeter. Das geringste Gesundheitsrisiko besteht in einem Bereich von 20-25 (kg/m^2). Je höher der BMI desto mehr Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes bzw. Nierenerkrankungen. Für Frauen sollte ein Wert von 21,3 bis 22,1 (kg/m^2), für Männer 21,9 bis 22,4 (kg/m^2) angestrebt werden. Sobald der BMI bei einem Wert von 25 bis 29,9 (kg/m^2) liegt wird von Übergewicht, bei über 30 von Adipositas gesprochen (60).

Die zahlreichen molekularen und zellulären Verbindungen zwischen dem Immunsystem und dem Metabolismus spielen eine große Rolle für die Krankheitsmanifestation und Krankheitsaktivität entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen (61-63). Die komplexe Systemerkrankung Adipositas hat den Charakter einer chronischen, niedrig inflammatorischen Erkrankung. Die genauen neuroendokrinen Regulatoren und metabolischen Faktoren zur spezifi-

schen Beeinflussung des Immunsystems bei Adipositas sind bislang nur unvollständig verstanden. Die Effekte der Adipositas auf die Gelenkstruktur beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel von Zytokinen, Hormonen, Wachstumsfaktoren und intrazellulären Regulatoren (64-66).

Das Vorliegen einer Adipositas beeinflusst die Krankheitsdisposition und die Krankheitsaktivität entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wie auch das Ansprechen dieser Erkrankungen auf immunmodulierende Basistherapeutika (67). Dies beruht auf Interaktionen zwischen dem Immunsystem und metabolischen Vorgängen auf der Ebene des Fettgewebes, in die intra- wie extrazelluläre Signalmoleküle und Rezeptoren eingebunden sind, die langfristig zu einer chronischen Entzündung des Gewebes führen und auch chronisch entzündlich-rheumatische Erkrankungen entscheidend beeinflussen können (68, 69). Als Entzündungsmediatoren, die in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle spielen, sind der Tumornekrosefaktor (TNF), das Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) zu nennen, daneben aber auch die verschiedenen sogenannten Adipozytokine (unter anderem Adiponektin oder Chemerin) (69, 70). Diese tragen zu einer chronischen und niederschwellig ablaufenden metabolisch bedingten Entzündung bei, die unter anderem auch eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) als Entzündungszeichen bei adipösen Patienten erklärt. Die verschiedenen Adipozytokine als im Fettgewebe vorhandene immunologische aktive Signalmoleküle sind neben den rein metabolischen Molekülen wie Insulin, freie Fettsäuren und Zuckerverbindungen in der Lage, Entzündungsstoffwechselwege zu aktivieren (71). Das Risiko, an einer manifesten RA zu erkranken, ist bei einer ausgeprägten Körpergewichtszunahme mit einem BMI über 30 kg/m² deutlich erhöht, ab einem BMI von 35 kg/m² verdoppelt sich das Risiko auf eine RA (72).

Das Risiko für eine RA stieg bei weiblichen Probanden in der sogenannten Nurses Health Study II (NHS II) bei einem BMI von 25 kg/m² an und erhöhte sich um den Faktor 1,5 bei einem BMI von über 30 kg/m² nochmals deutlich. Bei Männern wurde in dieser Studie der Anstieg vermisst, ohne dass hierfür molekulare Gründe identifiziert werden konnten. Ein bedeutsamer Einflussfaktor ist somit neben der Adipositas das weibliche Geschlecht (73).

Auch für die Manifestation und den Aktivitätsgrad der PsA besteht eine schon länger bekannte deutliche und nahezu lineare Abhängigkeit vom Vorliegen einer Adipositas beziehungsweise dem Grad des BMI (74). Bei Psoriasis-vulgaris-Patienten steigt bei einem BMI über 30 kg/m² die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PsA deutlich an. Die Bedeutung einer Gewichtsabnahme bei Patienten mit einer RA spiegelt sich darin wieder, dass die Abnahme von nahezu 20 BMI-Punkten über ein Jahr nach erfolgter bariatrischer Intervention begleitet war von einer deutlichen Reduktion des CRP, der BSG wie auch entzündungsbedingter Blutbildveränderungen. Die hierdurch behandelten adipösen Rheumatiker konnten unter Fortführung der immunmodulierenden Basismedikation in eine stabile Remission oder einen sehr niedrigen Aktivitätszustand gebracht werden (74). Auch konnte gezeigt werden, dass die klinischen Aktivitäts-

Scores von Patienten nach bariatrischer Chirurgie eine drastische Verbesserung aufwiesen gegenüber einer Vergleichsgruppe, die sich dieser Intervention nicht unterzog (75, 76). Das Vorliegen einer Adipositas bzw. eines erhöhten Körpergewichtes beeinflusst auch in hohem Maße das Therapieansprechen auf Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Eine retrospektive Analyse auf Basis des deutschen RABBIT-Registers konnte zeigen, dass Patienten mit einer RA und Übergewicht auf eine antirheumatische Therapie deutlich schlechter ansprechen in fast allen untersuchten Outcome-Parametern (Disease Activity Score 28 (DAS 28), CRP, globale Patienteneinschätzung und Erreichen einer vollen physischen Funktion). Dies betraf vorrangig weibliche Patienten, woraus geschlossen wurde, dass das Fettgewebe oder genetische Faktoren bei Frauen eine andere Rolle als bei Männern hinsichtlich des Einflusses auf die Krankheitsaktivität haben (77). Bei niedrigem Körpergewicht können die meisten immunmodulierenden Basismedikamente eher beendet werden als mit höherem Körpergewicht. Dies wurde in einer sehr großen Studie mit verschiedenen Therapiestrategien an insgesamt vierzigtausend Patienten aufgezeigt, was wiederum verdeutlicht, dass die bei Adipositas vorliegende Erhöhung potenter Entzündungsparameter eine klinisch reelle pathophysiologische Rolle spielt (67). Bei einem erhöhten BMI war das Ansprechen entzündungshemmender immunmodulierender Basistherapeutika (TNF-alpha-Rezeptorenblocker Infliximab) nach 12 Monaten bei einem erhöhten BMI deutlich geringer ausgeprägt als bei einem niedrigen BMI. Auch zeigten sie in einer retrospektiven Analyse ein bis zu 50 % verringertes Ansprechen bei einem erhöhten BMI (78). In einer skandinavischen Studie an fast zweitausend PsA-Patienten wiesen die adipösen Patienten nicht nur eine höhere Krankheitsaktivität zu Beginn der Studie auf; der Verbleib der Patienten auf die initial applizierten TNF-alpha-Rezeptorenblocker war auch deutlich kürzer, insbesondere bei Männern, vor Anwendung eines anderen Therapieprinzips (79). Ein hoher und hier vor allem ein ausgeprägt hoher BMI ist in der Regel mit einer erhöhten Entzündungsaktivität assoziiert, unabhängig von dem Typ der jeweils vorliegenden chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung. Ein erhöhter BMI zu Beginn einer Therapie bedingt in einem hohen Prozentsatz ein schwierigeres Ansprechen auf die eingeleitete Medikation. Adipöse Patienten sprechen in der Regel schlechter auf Immunsuppressiva an, teilweise auch in Abhängigkeit vom vorliegenden Geschlecht. Unabhängig von der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung ist ein ausgeprägt hoher Body-Mass-Index (BMI) mit einer erhöhten Entzündungsaktivität dieser Erkrankungen assoziiert und bedingt zu Beginn einer Therapie ein schwierigeres Ansprechen auf die gewählte immunmodulatorische Medikation (63, 66, 80, 81). Bei Psoriasis und Arthritis psoriatica kann die Adipositas durch soziale Isolation, Depression, physische Inaktivität, hochkalorische Ernährung oder Alkoholkonsum getriggert werden (63, 66). Patienten mit einer Arthritis psoriatica sprechen nach Gewichtsreduktion besser auf eine Therapie an; ebenso bessert sich auch die Psoriasis nach Gewichtsreduktion (63, 66).

1.4.2 Bedeutung der Komorbidität Depression

Eine der häufigsten Komorbiditäten im Krankheitsverlauf der RA stellt neben der Assoziation mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Depression dar. Sie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität der RA-Patienten dar (82-85). Dies bestätigen Daten des rheinland-pfälzischen Rheuma-Netzwerkes ADAPThera, das seit 2012 Daten zu Früharthritis-Patienten erhoben und analysiert hat mit dem besonderen Augenmerk auf die primäre Manifestation oder Entwicklung von Depressionen (86). Hierbei muss unterschieden werden zwischen depressiven Symptomen, deren Ausmaß in einigen Fällen auch unterhalb eines krankheitswertigen Niveaus liegen kann (Depressivität), und diagnosefähigen depressiven Störungen nach der nationalen ICD-Klassifikation (87-89). Nach Angststörungen sind depressive Störungen bei Erwachsenen die zweithäufigste psychische Erkrankung, deren Rate mit zunehmendem Alter ansteigt. So leiden etwa 17 % der Menschen über 75 Jahre an depressiven Symptomen, deren Ursachen soziale Faktoren wie Einsamkeit und Mangel an sozialer Unterstützung sind, daneben aber auch die Zunahme körperlicher Erkrankungen im Alter wie beispielsweise die koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Asthma bronchiale. Diese Erkrankungen wiederum sind mit einer doppelt so hohen Prävalenz depressiver Symptome assoziiert im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (90-92). Rund zwei Drittel der Patienten mit depressiven Symptomen wird ausschließlich vom Hausarzt behandelt. Die depressive Störung hat unterschiedliche Gestaltformen. Eine krankheitswertige Störung ist in der Regel erst gegeben, wenn Gefühle gedrückter Stimmung, Interessenverlust und Verminderung des Antriebs mindestens zwei Wochen anhalten oder ungenügend schwer ausgeprägt sind (88, 89).

Entsprechend der ICD-10-Klassifikation wird zwischen Haupt- und Zusatzsymptomen einer Depression unterschieden (Abbildung 42, Abbildung 43, siehe Anhang). Diese depressiven Symptome führen neben körperlichen Erkrankungen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität über das rein somatisch bedingte Ausmaß hinaus (90, 92).

Das Risiko an einer Depression zu erkranken ist bei zahlreichen internistischen Erkrankungen etwa verdoppelt. Das Auftreten der Depression kann wiederum deren Verlauf deutlich verschlechtern und zum Beispiel die Morbidität und Mortalität einer koronaren Herzerkrankung erhöhen wie auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Typ-2-Diabetes oder dessen Verschlechterung erhöhen und somit die Prognose negativ beeinflussen (40, 93). Durch einfache validierte Screening-Fragebögen (so zum Beispiel der WHO-5 Fragebogen, den die S3-Leitlinie zur Versorgung bei unipolarer Depression für Risikopatienten empfiehlt) lassen sich recht zuverlässig depressive Symptome erfassen, so zum Beispiel im sogenannten Zwei-Fragen-Test mit Ankreuzoptionen, der sich in der Praxis bewährt hat und deren Auswertung nur etwa ein bis drei Minuten dauert (84, 88, 94). Bei Bejahung der beiden gestellten Fragen können weitere Befragungen zur Abklärung weiterer depressiver Haupt- und Zusatzsymptome

oder weiterer fakultativer Symptome erfolgen und damit die Diagnose einer depressiven Störung wahrscheinlich machen und deren Schweregrad festlegen, um bei hochwahrscheinlicher Diagnose der depressiven Störung dann die Therapie einzuleiten, die in der Regel in drei Säulen besteht; nämlich der psychosomatischen Grundversorgung, der Psychotherapie und der Gabe antidepressiver Medikamente. In dieser optimalen Kombination ist die Therapie depressiver Störungen sicher und effektiv in Bezug auf die Linderung depressiver Symptome und die Steigerung der Lebensqualität sowie bedeutungsvoll im Hinblick auf eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität des Patienten (94).

Die Prävalenz für Depressionen beträgt in Deutschland 8,1 % der Bevölkerung, wobei für Frauen mit 10,2 % eine höhere Prävalenz angegeben wird (91). Die Prävalenz von Depressionen bei der RA variiert in den Literaturangaben stark und schwankt zwischen 16,8 % bis hin zu 41,5 % in Abhängigkeit von der Schwere der RA. Untersuchungen aus dem Jahr 2005 gaben das Auftreten einer leichten Symptomatik bei einer RA-Kohorte mit 71,5 % an (83, 95). Die hohe Schwankungsbreite dieser Angaben ist zurückzuführen auf die verwendeten Testinstrumente bzw. Fragebögen wie auch abhängig vom sozialen Status, dem Alter der RA-Patienten sowie der kulturellen Herkunft. Die Manifestation und Ausprägung der Depression ist abhängig vom Funktionsstatus und der Schmerzsymptomatik des Patienten (83, 96). In der bereits mehrfach erwähnten ADAPThera-Studie wurden die Depressionsprävalenzen bei Früharthritis-Patienten untersucht und die Zusammenhänge zwischen depressiven Symptomen und der Krankheitsaktivität, dem Anti-CCP-Status, der Erkrankungsdauer und der Funktion im Verlauf von zwei Jahren analysiert (86). Es konnten eindeutige Zusammenhänge zwischen der Krankheitsaktivität der RA und dem Funktionsstatus gefunden werden, dagegen kein Zusammenhang der depressiven Symptomatik mit dem Anti-CCP-Status (97). Bei Erstdiagnose der RA lagen bei 43,5 % der Patienten Symptome einer Depression vor. Nach zweijähriger Krankheitsdauer oder adäquater Behandlung betrug dieser Prozentsatz lediglich noch 20,8 %. Diese Daten legen dar, dass bereits bei der Früharthritis ein gehäuftes Auftreten von depressiven Verstimmungen vorliegt und dass bereits in der Frühphase der RA - zumal bei eingeschränkter Gelenkfunktion und schlechter Krankheitseinschätzung - eine depressive Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten kann (82, 86, 98-100). Durch die heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten wie auch den Möglichkeiten der Früherkennung können die Phasenlänge vieler Depressionen deutlich verkürzt werden. Diese Phasen sind unbehandelt etwa sechs bis acht Monate lang. Diese verkürzen sich unter Behandlung auf etwa 16 Wochen. Die ADAPThera-Studie zeigt deutlich, dass bereits in einer sehr frühen Phase der Erkrankung an einer RA bei einem Prozentsatz von bis zu 45,3 % eine depressive Symptomatik vorliegt und bereits in diesem Stadium an das Vorliegen einer Depression gedacht und gegebenenfalls die Abklärung eingeleitet werden muss. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Krankheitsaktivität mit deutlich geringerer Re-

missionsrate und dem Auftreten depressiver Symptome (91, 101, 102). Die ADAPThERA-Untersuchung lässt erkennen, dass vor allem Früharthritis-Patienten zu den Risikopatienten für die Entwicklung eines schlechten Wohlbefindens wie auch einer depressiven Symptomatik gehören. Die Ergebnisse der ADAPThERA-Kohorte unterstützen die Empfehlung eines Screenings auf Depressionen bei RA-Patienten in einem frühen (12 Wochen) wie auch sehr frühen (6 Wochen) Stadium. Eine kanadische Studie aus dem Jahr 2018 weist nach, dass 26 % der Patienten in einem frühen Stadium der RA an Depressionen erkranken. Diese Zahlen korrelieren gut mit den Ergebnissen der ADAPThERA-Studie. Eine zu Beginn hohe Krankheitsaktivität der frühen RA korreliert mit dem Auftreten einer Depression, die in den meisten Fällen auch nach zwei Jahren noch persistiert. Die Autoren dieser Studie kommen zu der Auffassung, dass die Identifizierung und die Behandlung der Depression so früh wie möglich geschehen sollte und dass eine frühestmögliche aggressive Behandlung der RA das Risiko für das Fortschreiten wie auch das Auftreten von Depressionen verhindern kann (103, 104).

1.5 Therapieziele in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung der RA ist das Erreichen einer nachhaltigen Remission beziehungsweise in fortgeschrittenen Fällen das Erreichen einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität. Als optimale Strategie für den Therapieablauf gilt heute das „Treat-to-Target“- (T2T) Prinzip. Voraussetzung für das Erreichen dieses Therapieziels ist ein möglichst umgehender Beginn der krankheitsmodifizierenden Therapie und damit eine möglichst frühe Diagnosesicherung. Idealerweise, entsprechend den Leitlinien, innerhalb von zwölf Wochen nach Einsetzen von Symptomen („window of opportunity“) (5, 105, 106).

Die S3-Leitlinie zum Management der frühen RA empfiehlt eine fachärztlich rheumatologische Diagnostik nach sechswöchiger Symptombdauer sowie die Einleitung einer Basistherapie innerhalb der ersten drei Erkrankungsmonate (106, 107). Dies lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt auf Grund der bestehenden Versorgungsstruktur kaum realisieren. Es vergehen immer noch zwischen 0,7 und 1,5 Jahre nach Symptombeginn bis zur Diagnosestellung der RA (5, 12, 13, 58, 108). Für die Psoriasis Arthritis (PsA) beläuft sich dieser Zeitraum auf 1,2 Jahre (Median 2,7 Jahre), bei der Spondylarthritis (SpA) auf 4,6 Jahre (Median 1,3 Jahre) (109).

1.6 Sport als Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Für den von einer chronisch-entzündlichen Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung betroffenen Patienten bedeutet Sport den Ausdruck einer gesteigerten körperlichen Aktivität, der die Gesundheit unterstützt, verbessert und erhält und somit das Wohlbefinden steigert und Alterungsprozessen entgegenwirkt (110).

Sport sollte als Therapie verstanden und den Bedürfnissen der Patienten individuell angepasst werden. Sport ist in jedem Fall ein wichtiger Therapiepfeiler im konservativen Gesamtkonzept der Behandlung chronisch-entzündlicher Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankungen (111-113). Allerdings sollten auch die Vorlieben des Patienten beachtet werden, um die Adhärenz weiter zu verbessern; damit Sport und Aktivität auch langfristig durchgeführt werden, sollten sie immer Spaß machen. Insbesondere zu Beginn der Sporttherapie sind Animation und Motivation entscheidend für deren weiteren Verlauf (112).

Die körperliche Aktivität des Rheumaerkrankten hat erhebliche immunmodulatorische Effekte, da die in Bewegung gesetzte Skelettmuskulatur durch die Sezernierung antiinflammatorischer Zytokine, sogenannter Myokine, auch als endokrines Organ wirkt und darüber hinaus noch erheblichen Einfluss auf zahlreiche weitere Zielorgane wie das Fettgewebe, die Leber oder das Pankreas, aber auch Knochen und Gehirn hat (114, 115). Zu diesen Myokinen zählen unter anderem das sogenannte Interleukin-6 (IL-6) oder auch das Myokin Irisin, das eine Steigerung der Glucoseaufnahme und eine Aktivierung des Fettstoffwechsels in der Muskelzelle bewirkt (115, 116). Durch regelmäßiges körperliches Training werden neben der Freisetzung von Myokinen Stresshormone reduziert und stimmungsaufhellende Endorphine gebildet, was einen weiteren allgemeinen therapeutischen Effekt besitzt (117).

Da selbst die neuen medikamentösen Therapiestrategien- und -konzepte nur in etwa bei einem Viertel aller medikamentös behandelten Patienten eine nachhaltige klinische Remission bewirken, kommen im Management der chronisch-entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen Konzepte wie physikalische Therapie, Krankengymnastik, Ergotherapie und insbesondere Sporttherapie eine wesentliche Bedeutung zu. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass nach Analysen des DRFZ in Berlin nur etwa 7 % der Patienten mit RA mehr als vier Stunden pro Woche Sport betreiben und etwa 33 % mit dieser Diagnose gar keine Sportart ausüben (110). Die regelmäßige körperliche Bewegung bedingt für den Patienten mit einer RA einen konkreten Zugewinn. Dies zeigt die Auswertung einer prospektiven Kohortenstudie bei über dreißigtausend Frauen aus dem schwedischen Mammographieregister; hiernach wirkt sich die Ausübung von regelmäßigem Sport (zum Beispiel Fahrradfahren oder Laufen über zwanzig Minuten pro Tag) präventiv hinsichtlich der Manifestation einer RA aus (118). Patienten, die an einer RA erkrankt sind und regelmäßig Sport treiben, haben im Vergleich zu nicht-sportlich sich betätigenden RA-Patienten eine geringere Krankheitsaktivität und niedrigere Schmerzlevel (119).

Oft sind Krankheitsverläufe der RA, retrospektiv bewertet, weniger aggressiv bei Patienten, die vor der Erstmanifestation und Diagnosestellung einer RA regelmäßig Sport betrieben haben. Die regelmäßige Ausübung von Ausdauersport- Trainingseinheiten über einen Zeitraum von sechs Monaten führte bei untersuchten RA-Patienten unter kontrollierten und strukturierten Trainingseinheitsbedingungen zu einer signifikanten Steigerung der Sauerstoffaufnahme

und signifikanten Erniedrigung der klinischen Outcome-Parameter im Verlauf (118, 120, 121). Ein über einen Zeitraum von zwei Jahren regelmäßig durchgeführtes Krafttraining hatte signifikant positive Auswirkungen auf die radiologische Destruktion an Händen und Füßen von RA-Patienten wie auch auf die Häufigkeit auftretender Schübe, die reduziert war (122).

Daten aus randomisierten klinischen Studien konnten nachweisen, dass ein regelmäßig sportliches Training mit isometrischen und isokinetischen Übungen für Hände, Knie und Füße einen signifikant relevanten Einfluss auf Gelenkbeweglichkeit, Muskelkraft und Funktionalität besaß. Durch ein regelhaft betriebenes intensives aerobes Training ließ sich das bei RA-Patienten in einer Häufigkeit von etwa 40 % der Fälle nachzuweisende Fatigue-Syndrom günstig beeinflussen, ebenso depressive Verstimmungszustände und Angstsyndrome (123-127). Ein optimales Management der RA muss die tägliche Bewegung und den Sport nicht nur als optionale Therapie, sondern als eine zwingende Notwendigkeit begreifen, da sie sich deutlich positiv auf die Lebensqualität des RA-Patienten auswirken (124, 128, 129). In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für die Behandlung der seronegativen axialen Spondyloarthritis werden unabhängig vom Schweregrad oder der Ausprägung der Erkrankung standardisierte, krankheitsspezifische edukative Maßnahmen sowie regelmäßige körperliche Aktivitäten und Sport empfohlen. Diese Maßnahmen zielen nicht nur auf den Erhalt der Beweglichkeit hin, sondern haben auch erhebliche antiinflammatorische Effekte, die die heute vorhandenen hocheffektiven medikamentösen Therapien unterstützen (130).

Zahlreiche prospektive und randomisierte Studienprotokolle belegen an Hand der klinischen Endpunkte die Effektivität einer regelmäßigen körperlichen Aktivität (131). Die Durchführung eines standardisierten Sportprogramms (fünf Tage pro Woche für die Dauer von mindestens dreißig Minuten pro Tag) führt nach zwölf Wochen zu einer signifikanten Verbesserung nahezu aller Outcome-Parameter der axialen Spondyloarthritis gegenüber einer Kontrollgruppe, die dieses Programm nicht durchführt. Dieses Programm umfasst Übungen zur Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit, Stretching, Kräftigungsübungen der die Wirbelsäule stabilisierenden, aufrichtenden Muskulatur sowie Atemübungen zur Verbesserung der Lungenfunktion (132). Für die axiale Spondyloarthritis existieren nach den Ergebnissen zahlreicher vorgestellter klinischer Studien differenzierte Bewegungsempfehlungen, die zu einer wesentlichen Verbesserung der klinischen Outcome-Parameter beitragen. Deshalb muss die körperliche Aktivität wie auch der Sport ein fester Bestandteil im Therapiealgorithmus eines jeden hieran erkrankten Patient sein. Diesbezüglich liegen explizite Handlungsempfehlungen zur körperlichen Aktivität von Seiten der EULAR vor (112, 129). Die Auswahl der Sportart für den jeweiligen Patienten hängt davon ab, welches Therapieziel angestrebt wird. Das heißt, ob eine allgemeine Leistungs- und Fitnesssteigerung oder Muskelaufbau, Gelenkmobilisierung oder Koordination angestrebt wird; auch sind nicht alle Sportarten für alle Patienten sinnvoll. Dies sollte individuell je nach Befallsmuster der Erkrankung im Voraus abgeklärt werden. Laut vorliegen-

den Studiendaten sind für RA-Patienten ein aerobes Training, wie zum Beispiel Radfahren, Walken oder Schwimmen dreimal pro Woche mit 60-80 % der maximalen Herzfrequenz und einer Dauer von dreißig bis sechzig Minuten sowie kontrolliertes Widerstandstraining am besten geeignet (133). Geeignete Sportarten für Patienten mit RA sollten die Gelenke schonen, den Körper im Gesamten trainieren, die Muskulatur stärken sowie nur ein geringes Verletzungsrisiko in sich bergen. Die Ausübung von Sportarten mit hoher und kurzer Impulsbelastung (Stop-and-Go) sind nicht zu empfehlen. Darüber hinaus muss auf den jeweiligen Erkrankungsstatus des Patienten Rücksicht genommen werden (134).

Empfehlenswerte Sportarten sind das Radfahren, das ohne hohe Kraftamplitude in einem hohen Maße Ausdauer und Kräftigung des Körper trainiert, das Wandern und Nordic-Walking, das durch die intensive Mitbenutzung der Arme noch einmal höher als beim klassischen Wandern die Arme trainiert, das Schwimmen, das bei reduzierter Schwerkraft im Wasser die Gelenke entlastet und durch den Wasserwiderstand harmonischer bewegen lässt und so die Kräftigung des gesamten Körpers fördert sowie die Gymnastik (Wassergymnastik und Trockengymnastik), bei der der Erhalt der Gelenkbeweglichkeit im Vordergrund steht (110). Explizit sei erwähnt, dass die Deutsche Rheuma-Liga gesonderte Gymnastikprogramme entwickelt hat, bei denen in Gruppentherapie unter fachkundiger Anleitung trainiert wird. Erwähnt sei auch das Gerätetraining in einer medizinischen Therapieeinheit, bei dem gezielt unter Anleitung ein gezielter Muskelaufbau einzelner Bewegungselemente erzielt werden. Bedingt empfehlenswerte Sportarten sind solche mit einer hohen Impulsbelastung und hohen Maximalbelastung wie zum Beispiel Sprungdisziplinen, Fußball oder Tennis (110). In verschiedenen Studien konnte aufgezeigt werden, dass eine unzureichende körperliche Fitness die Mortalität der Patienten mit RA deutlich erhöht. Neben der Risikoreduktion für Frakturen führt eine sportliche Betätigung und damit der Erhalt der Beweglichkeit und einer verbesserten Lebensqualität zu einer signifikanten Erniedrigung der Mortalität (135).

1.7 Bedeutung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie des C-reaktiven Proteins in der Labordiagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis sowie der seronegativen axialen Spondyloarthritis

Die Messung dieser beiden Parameter (136) dient der Abklärung möglicher rheumatischer Erkrankungen sowie der Aktivitätsbestimmung entzündlicher Erkrankungen, tendenziell auch der Prognoseabschätzung; sie sind auch Indikatoren für mögliche potentielle Komplikationen (137-140). Soweit im Rahmen einer Entzündungskrankheit die Produktion von Fibrinogen oder auch Immunglobulinen ansteigt, nimmt die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) zu, da die Abstoßung der in Suspension befindlichen roten Blutzellen durch die negative Oberflächenladung abnimmt. Da die Dynamik der Fibrinogensynthese sehr langsam abläuft und eine lange

Halbwertszeit aufweist, steigt die BSG und deren Normalisierung nach Beendigung der Entzündung nur sehr langsam im Verlauf von einigen Wochen (141-143). Darüber hinaus ist die BSG sehr störanfällig durch die verschiedensten Einflüsse (höheres Alter, chronische Niereninsuffizienz, Anämie, Erkrankungen des roten Blutbildes) (144).

Demgegenüber stellt die CRP nicht einen indirekten Indikator, sondern einen direkten Akut-Phase-Indikator dar. Vermutlich spielt sie eine Rolle in der bakteriellen Clearance bei der Beseitigung von Zellresten und hat eventuell auch eine immunmodulatorische Funktion (144). Insbesondere Interleukin-6 (IL6) stimuliert die CRP-Synthese in der Leber. Das CRP besitzt eine deutlich schnellere Kinetik als die BSG. Etwa sechs Stunden nach einer Entzündungsreaktion fängt die CRP-Konzentration an zu steigen und erreicht zum Teil Spitzenwerte vom hundert- bis tausendfachen des Basalwertes innerhalb von ein bis zwei Tagen. Sie kann auch in hohen Bereichen quantifiziert werden (145, 146). Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Eiweiß, das bei Entzündungen im Körper vermehrt im Blut vorhanden ist. Es ist Teil des Immunsystems und hilft dabei, abgestorbene Immunabwehrzellen und körperfremde Substanzen aus dem entzündeten Gewebe zu entfernen (147). Eine regelmäßige bis deutliche Erhöhung des Wertes weist auf eine schwere Entzündung oder auf einen bakteriellen Infekt hin oder auch auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung. In geringer Erhöhung weist es eher auf virale Infektionen hin. Die CRP-Konzentration zu Krankheitsbeginn, d.h. im Rahmen der Früharthritis, gilt als bedeutsamer Prädiktor künftiger koronarer Ereignisse. Die Erhöhung der CRP-Konzentration wiederum wird durch Zytokine wie dem Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) und Interleukin-6 (IL-6) induziert, welche bei der RA typischerweise erhöht sind und eine vasokonstriktorische Wirkung besitzen. Die durch die klassischen vaskulären Risikofaktoren induzierte endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch proinflammatorische und prothrombotische Phänomene mit einer gestörten Vasomotorik. Die CRP-Konzentration korreliert auch im Verlauf mit dieser endothelialen Dysfunktion und ist ein unabhängiger Risikofaktor für das spätere Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (148-151). Das CRP gehört zu der sogenannten Gruppe der Akut-Phase-Proteine, wie auch das Coeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin oder auch das Ferritin. Es ist als ein Teil des Immunsystems ein sogenanntes Opsonin, welches das Komplementsystem aktivieren kann (144).

Als unspezifische serologische Entzündungszeichen spiegeln die BSG sowie das CRP sehr gut die Krankheitsaktivität einer aktiven RA wider. Eine gesteigerte Akut-Phase-Reaktion mit erhöhtem CRP korreliert mit einem progressiv-destruierenden Verlauf der Erkrankung. Fehlende Erhöhung der spezifischen Entzündungszeichen macht eine RA zwar unwahrscheinlich, schließt sie aber keinesfalls - insbesondere bei Beginn der Erkrankung - aus (139). Etwa 40 % der Patienten mit RA zeigen bei der Erstdiagnose Normalwerte für die BSG und das CRP. Beide zeigen eine mäßige bis gute Korrelation mit klinischen Messgrößen der Krankheitsakti-

vität und dienen als Indikatoren für eine schlechten Prognose. Sie spiegeln in individuellen Untersuchungen die Krankheitsaktivität recht verlässlich wieder (152).

Bei der axialen Spondylarthritis sind insbesondere bei peripherem Gelenkbefall die BSG als auch das CRP erhöht. Allerdings ist festzustellen, dass häufig bei axialer Spondylarthritis trotz klinisch oder MRT-gesicherter Krankheitsaktivität normale BSG- und CRP-Werte festgestellt werden können.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das CRP ein direkter Parameter ist, der schnell reagiert, wohingegen die BSG im Wesentlichen die Krankheitsaktivität der letzten Wochen widerspiegelt. Es muss nochmals betont werden, dass das Fehlen überhöhter BSG- oder CRP-Werte eine entzündlich-rheumatische Erkrankung keineswegs ausschließt (152). Es wird empfohlen, bei der Verdachtsdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beide Parameter zu bestimmen, um hierdurch eine höchst mögliche Sensitivität zu erzielen und auch die Kinetik der Entzündung, nicht nur der letzten zurückliegenden Tage, sondern auch der letzten Wochen zu ermitteln (136, 143).

2 Die frühe Diagnosestellung entzündlich-rheumatischer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

2.1 Frühformen chronisch-entzündlicher Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

2.1.1 Die frühe rheumatoide Arthritis (Früharthritis)

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine chronische Gelenkentzündung mit potentiell destruierendem Charakter (153-157). Der Befund einer erstmal aufgetretenen Arthritis bei kurzer Symptombdauer von Tagen oder auch nur wenigen Wochen kann nur selten bereits einer definitiven Diagnose zugeordnet werden (158, 159). Eine allgemein gültige Definition der frühen rheumatoiden Arthritis existiert nicht. Je nach Studie wird eine Arthritis von maximal zwölf bis sechzehn Wochen als Früharthritis bezeichnet, obwohl in dieser Phase der Erkrankung die modifizierten ACR-Kriterien nicht immer erfüllt sind (18, 154, 160). In einigen Publikationen wird eine rheumatoide Arthritis bei einer Symptombdauer von weniger als zwölf Monaten als „frühe RA“ bezeichnet. Bei einer Symptombdauer von weniger als drei Monaten spricht man auch von einer „sehr frühen“ RA (105, 157). Kann trotz Anwendung der ACR-Kriterien keine spezifische Diagnose bei Früharthritis gestellt werden, so wird die Krankheit als früh undifferenzierte Arthritis bezeichnet. Gerade in der Frühphase der Erkrankung ist die entzündliche Aktivität und damit die radiologische Progression am stärksten ausgeprägt (161-163). Die Prognose der RA hinsichtlich Lebensqualität und radiologischer Progression sowie auch die Beherrschung der Krankheitsaktivität kann deutlich verbessert werden durch einen frühzeitigen Therapiebeginn, am besten innerhalb der ersten drei Monate nach Beschwerdebeginn („window of opportunity“) (164-166).

Die interdisziplinäre Leitlinie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) fordert bereits im Jahr 2005 den Beginn einer krankheitsmodifizierenden Therapie innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung einer RA, um das sogenannte „window of opportunity“ auszunutzen. Im Besonderen sollen die Patienten unter dem Verdacht einer frühen RA dem Rheumatologen vorgestellt werden, bei denen über sechs Wochen bestehende Gelenkschwellungen an mehr als zwei Gelenken vorliegen und begleitet sind von einer morgendlichen Gelenksteifigkeit über sechzig Minuten. In diesem Fall beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer persistierenden entzündlichen Gelenkerkrankung nach damaligen Untersuchungen etwa 45%, von denen wiederum 25% erosiv verlaufen. Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste Form unter den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Bei ihr handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung (160, 167), die bereits im Jugendalter beginnen, aber auch im Senium als Neuerkrankung auftreten kann. In der Regel hat die RA einen durch Schübe charakterisierten Verlauf mit schmerzhaften Ge-

lenkschwellungen (Synovialitiden) und bereits früh eintretender Bewegungseinschränkung und Kraftverlust der Gelenke, verbunden mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit, grippeähnlichen Allgemeinsymptomen sowie einer Morgensteifigkeit der Gelenke über sechzig Minuten. Sie manifestiert sich in der Regel mit einem polyartikulären Gelenkbefall. Im Verlauf der Erkrankung können ein Stabilitätsverlust, Deformierungen, Deviationen, Kontrakturen, Ankylosen und progrediente Destruktionen zahlreicher peripherer Gelenke mit verheerenden Folgezuständen für deren Funktion auftreten, auch unter Beteiligung der Sehnenscheiden und der Halswirbelsäule. Während bei der Arthrose die Entzündung auf ein oder wenige Gelenke beschränkt bleibt, betrifft die RA den gesamten Organismus und kann auch außerhalb des Bewegungsapparates andere Organsysteme schädigen. Man spricht deshalb auch von einer Systemerkrankung (160).

Die initialen Symptome der RA sind entzündliche schmerzhafte Schwellungen vorrangig der Finger- sowie Zehengrund- und -mittelgelenken mit symmetrischem Verteilungsmuster, daneben auch der Handgelenke. Der RA liegt eine bislang im Detail noch nicht völlig geklärte Hyperämie der Synovia mit Infiltration von inflammatorischen Zellen zugrunde (168). Die RA ist eine vorrangig durch T-Helferzellen Typ 1 (TH-1-Zellen) vermittelte Erkrankung, deren Nachweis in der Synovia befallener Gelenke rheumatoider Patienten geführt wurde. Diese aktivierten T-Helferzellen produzieren Interferon-gamma (IFN-gamma), wozu es zu einer Entzündung der Synovia, zu einer Hyperplasie und letztlich zu einer Schädigung des Gelenkknorpels und zu Gelenkdestruktionen kommt. Die übermäßige Produktion von Entzündungsmediatoren führt im weiteren Verlauf zu einer Destruktion des Knorpels mit ligamentären Lockerungen und letztlich zu einer Deformierung des betroffenen Gelenkes mit der Folge zu einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenke, einer schmerzhaften Schonhaltung mit einer weiteren Bewegungseinschränkung des Gelenkes und im schlimmsten Fall der gesamten Extremität (160). Neben der genetischen Komponente spielen bei der Manifestation der RA als weitere Risikofaktoren ein Nikotinabusus, das Geschlecht sowie Infektionen eine bedeutsame Rolle. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung der RA gelten vorausgegangene virale Infektionen, zum Beispiel mit dem Epstein-Barr-Virus, Parvoviren oder auch bakterielle Infektionen, wie zum Beispiel mit *Proteus mirabilis* oder Mykoplasmen. Diese Änderungen führen letztlich zu einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenke mit der Folge einer schmerzhaften Schonhaltung mit einer weiteren Bewegungseinschränkungen des Gelenkes und im schlimmsten Fall der gesamten Extremität.

Entscheidend für die Erkennung der frühen RA (ERA: Early Rheumatoid Arthritis) ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und einer reinen Arthralgie, also Gelenkbeschwerden, wie sie in der Regel bei degenerativen Gelenkveränderungen auftreten. Wesentlich für die Früherkennung sind die sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sowie weitere diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung zur Diagnosebestätigung bzw. zu

deren Ausschluss oder Abklärung von Differentialdiagnosen (5). Die rheumatoide Erkrankung kann sich in ihren frühen Phasen noch sehr diskret, atypisch und nur vorübergehend symptomatisch zeigen. Amerikanische und Europäische Rheumatologen haben die seit dem Jahr 1987 gültigen ACR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (RA) bearbeitet und sich auf einen neuen Kriterienkatalog geeinigt, insbesondere zur frühen Detektion einer RA (6, 169). Die Klassifikationskriterien der ACR aus dem 1987 wurden auf Grund statistischer Auswertungen entwickelt und basierten im Wesentlichen auf Daten von Patienten in einem chronisch-erosiven Krankheitsstadium und waren somit für die Zuordnung von Patienten im Frühstadium der RA wenig geeignet. Die revidierten ACR- und EULAR-Kriterien aus dem Jahr 2010 wurden konzipiert, um auch eine frühe Diagnose der RA zu ermöglichen. Im Vergleich zu den alten Kriterien besitzen die ACR-Kriterien aus dem Jahr 2010 eine höhere Sensitivität, die nun mehr 81% beträgt und gegenüber den Kriterien des Jahres 1987 um 11% gesteigert werden konnte. Die Spezifität jedoch sank um 6% auf 61%. Nichtsdestotrotz gelang es, durch die neuen Kriterien die Diagnose einer frühen Arthritis sicherer zu stellen und somit die Indikation zu einer Therapieeinleitung frühzeitiger festzulegen.

Die neuen Klassifikationskriterien, welche das American College of Rheumatology (ACR) und die europäische Rheumaliga (EULAR: European League Against Rheumatism) gemeinsam veröffentlicht haben, verfolgen das Ziel einer frühen Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis bei noch vorliegender undifferenzierter Arthritis, um möglichst früh eine krankheitsmodifizierende Therapie einzuleiten und somit irreversible Krankheitsfolgen zu verhindern (166).

Die im Jahr 2010 publizierten neuen ACR-Kriterien erlauben es, eine RA bereits nach relativ kurzer Krankheitsdauer zu klassifizieren. Hierbei werden für mehrere klinische Kriterien und Laborkriterien Punkte vergeben. Bei einer Zahl von 6 Punkten ist das Vorliegen einer RA wahrscheinlich. Typische Röntgenveränderungen (Erosionen) erlauben allerdings die Klassifikation auch ohne Berücksichtigung der Klinik (6, 170). In diesem Kriterienkatalog werden vier Kategorien (A bis D) mit einem Punktesystem bewertet. Bei mindestens sechs von zehn Punkten liegt eine definitive RA vor. Mit den RA-Klassifikationskriterien des Jahres 2010 werden die Anzahl der betroffenen Gelenke (Synovialitis), die Rheumaserologie (RF/CCP-Antikörper), Akut-Phase-Reaktion (CRP/BSG) und die Dauer der Symptome in einem Punktesystem beurteilt, wobei für eine definitive RA mehr als sechs von zehn Punkten erforderlich sind. Die neuen Klassifikationskriterien werden heute ausdrücklich auch zur Diagnosestellung einer frühen RA empfohlen im Gegensatz zu den ACR-Kriterien des Jahres 1987. Voraussetzung für die Anwendung der ACR-Kriterien bildet das Vorliegen mindestens einer sicheren Synovitis im mindestens einem Prädilektionsgelenk bei fehlenden Hinweisen für eine andere Ursache wie Trauma oder degenerative Gelenkaffektionen (6). Diese neuen Klassifikationskriterien erleichtern die Diagnosestellung einer frühen RA und ermöglichen somit die frühe Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie zur Verhinderung irreversibler Krankheitsfolgen. Die

ACR-Klassifikationskriterien wurden primär für den Einsatz in Studien entwickelt, die eine RA hoher Spezifität von anderen Erkrankungen abgrenzen soll.

Die Diagnose der RA wird durch die zusammenfassende Wertung von anamnestischen Angaben, klinischem Bild und Laborwerten sowie ggfs. radiologischen Veränderungen gestellt (171, 172). In der Frühdiagnostik der RA werden zunehmend sonographische Verfahren, insbesondere die Farbduplex-Sonographie, eingesetzt mit dem Nachweis einer gesteigerten Durchblutung der entzündeten Synovialis sowie der Früherkennung von Erosionen (105, 173, 174). Ein weiteres wertvolles Verfahren in der Frühdiagnostik stellt die Kernspintomographie dar, die sowohl Erosionen in frühen Stadien als auch Mehrperfusionen der Synovialitis, ebenso wie eine Ostitis oder Erosionen nachweisen kann (175-177). Aber auch die konventionelle Röntgendiagnostik hat in der Frühdiagnostik ihre Bedeutung auf Grund ihrer guten Reproduzierbarkeit bei relativ geringem Kostenaufwand sowie der hohen Bildauflösung. Bei der Interpretation konventionell-radiologischer Befunde wird insbesondere auf die gelenknahe Demineralisation, die Gelenkspaltverschmälerung sowie auf die Bildung von Erosionen und periartikuläre Weichteilschwellungen geachtet. Die Erstdiagnostik umfasst die Aufnahme beider Hände in mindestens einer, besser in zwei Ebenen (178). Die Labordiagnostik der frühen RA umfasst die Erhebung des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Sie helfen bei der Einschätzung der Krankheitsaktivität und sind prognostisch bedeutsam in der Abgrenzung zu anderen entzündlichen Erkrankungen, sind jedoch weder spezifisch noch sensitiv. Trotz klinischer arthritischer Aktivität haben über 30% der frühen RA-Patienten einen normalen CRP-Wert (136, 152, 179). Spezifischer als erhöhte Entzündungsparameter ist das Auftreten erhöhter Rheumafaktortiter, wobei es sich bei den Rheumafaktoren um Autoantikörper handelt, die gegen den Fc-Teil der Immunglobuline gerichtet sind. Einschränkung muss allerdings gesagt werden, dass nur etwa 60-80% der Patienten mit einer frühen RA diese Rheumafaktoren aufweisen und diese Parameter auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und Infektionskrankheiten wie auch im höheren Lebensalter bei verringerter immunologischer Kompetenz vorliegen können. Die Spezifität bleibt auf 60-70% Prozent begrenzt (180). Hingegen weisen sogenannte Anti-CCP-Antikörper eine wesentlich höhere Spezifität von etwa über 90% auf und besitzen somit einen hohen Vorhersagewert für die Entwicklung oder das tatsächliche Vorhandensein einer RA (181-183). Das gleichzeitige Auftreten von Rheumafaktoren und Anti-CCP-Antikörpern besitzt einen hohen Vorhersagewert für die Entwicklung der RA und verschlechtert die Prognose deutlich. Hohe Rheumafaktortiter stellen darüber hinaus einen Risikofaktor für das Auftreten extraartikulärer Manifestationen dar (184).

Der entscheidende Faktor für die frühe Diagnosestellung der genannten chronisch-entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen in Deutschland ist die zu geringe Zahl an nie-

dergelassenen Rheumatologen und der erhebliche Zeitbedarf für die Abklärung von Symptomen, die letztlich nicht auf eine rheumatische Erkrankung zurückzuführen sind (108, 185).

In einem interessanten, von niederländischen Ärzten etablierten Prädiktionsmodell für eine frühe RA, wurden Kriterien für eine frühe RA unter dem Begriff der „Clinically Suspect Arthralgia“ (CSA) subsummiert, wobei folgende Kriterien aufgestellt wurden (186, 187): Dauer der Symptome unter einem Jahr / Beschwerden an den MCP-Gelenken / Morgensteifigkeit über 60 Minuten / stärkste Beschwerden in den Morgenstunden / Familienangehörige ersten Grades mit RA / Schwierigkeiten beim Faustschluss / positiver Querdruckschmerz an den MCP-Gelenken. Ab drei positiven Kriterien bestand ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA mit einer Sensitivität von 90% - soweit mindestens vier Kriterien zutrafen. Diese Studie stellt einen in der Praxis der Primärversorger wichtigen Ansatzpunkt zur Frühdiagnostik der RA dar. Klinisch richtungsweisende Befunde auch in dieser Studie für die Verdachtsdiagnose einer RA sind Gelenkschwellungen ohne andere Ursache seit mindestens sechs Wochen, das polyartikuläre symmetrische Verteilungsmuster der Schwellungen sowie eine Morgensteifigkeit von mindestens sechzig Minuten. Es gilt der klinische Grundsatz (good clinical practice), dass jeder Patient mit einer neu aufgetretenen RA zur Abschätzung der Langzeitprognose einem Rheumatologen vorgestellt bzw. zugewiesen werden muss.

Die frühzeitige Diagnosestellung der RA wie auch die Früherkennung von Komorbiditäten und die Einleitung einer adäquaten Therapie ist von enormer sozioökonomischer Bedeutung, um sowohl indirekte Kosten durch Ausfälle von Arbeitsleistung wie auch direkte Therapiekosten zu minimieren oder zu vermeiden. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 belief sich die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage von rheumatoiden Patienten im Jahr 2011 auf 41 Tage. Die direkten Therapiekosten wurden pro Patienten für das Jahr 2002 mit annähernd 4800 Euro errechnet, wobei die von den Patienten selbst zu tragenden Kosten nochmals 600 Euro pro Jahr betrug (188).

2.1.2 Die frühe Arthritis psoriatica (Psoriasisarthritis)

Eine verbindliche Definition für eine frühe Psoriasis-Arthritis (PsA) besteht nach übereinstimmenden Literaturangaben nicht. Um die PsA als frühe Arthritis zu klassifizieren, wird in der Regel eine Krankheitsdauer von weniger als zwei Jahren gefordert (105, 189). In der Früherkennung dieser Erkrankung wurden Screening-Fragebögen konzipiert, die die Wahrscheinlichkeit dieser Erkrankung vor Zuweisung zu einem Rheumatologen erhöhen. Von entscheidender Bedeutung für die Diagnosestellung einer frühen Arthritis ist der Nachweis einer aktiven entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankung, d.h. im Falle der Arthritis psoriatica einer floriden Arthritis, Enthesitis, Daktylitis oder Spondyloarthritis (190, 191). Seit dem Jahr 2006 werden die sogenannten CASPAR-Kriterien (Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis) eingesetzt, die eine Sensitivität von etwa 95% bei einer Spezifität von 98% auf-

weisen (192, 193). Die CASPAR-Kriterien dienen vorwiegend der Abgrenzung zur RA. Definitionsgemäß ist die Arthritis psoriatica charakterisiert durch das Vorhandensein einer Rheumafaktor-negativen Arthritis der peripheren Gelenke wie auch einer Spondylitis im Zusammenhang mit einer Psoriasis der Haut oder Nägel (193). Die Arthritis psoriatica wird dem Formenkreis der sogenannten Spondyloarthritiden zugeordnet mit Manifestation eines Spondylitis-Arthritis-Komplexes.

Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Arthritis psoriatica bilden nach Moll und Wright eine Arthritis von drei oder mehr Gelenken, Rheumafaktor-Negativität, fehlende Rheumaknoten sowie der Befund oder Anamnese von psoriatischen Veränderungen der Haut und Nägel wie auch die familiäre Belastung (194).

2.1.3 Die frühe seronegative Spondyloarthritis

Das klinische Leitsymptom für die Frühdiagnostik der axialen Spondyloarthritis (SpA) bildet der sogenannte entzündliche Rückenschmerz, der schleichend beginnt, vorwiegend morgens oder in der zweiten Nachthälfte einsetzt und sich bei Bewegung bessert. Typischerweise besteht eine Morgensteifigkeit der Wirbelsäule von dreißig Minuten oder länger (195, 196). Die axiale Spondyloarthritis tritt in der Regel im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt ein. Der typische entzündliche Rückenschmerz kann jedoch auch vor dem 45. Lebensjahr beginnen und hat einen chronischen Verlauf mit einer Dauer von länger als drei Monaten (197). Ein weiteres spezifisches, aber selteneres Symptom ist der Gesäßschmerz. Einschränkend muss gesagt werden, dass nicht alle Patienten mit axialer Spondyloarthritis typische entzündliche Rückenschmerzen aufweisen; der entzündliche Rückenschmerz weist eine Sensitivität von etwa 75-80% mit einer Spezifität in etwa gleicher Größenordnung auf (195).

Bei der Früherkennung der axialen Spondyloarthritis kommen noch weitere Parameter zum Einsatz, so das gute Ansprechen der Rückenschmerzen auf NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), eine positive Familienanamnese, das Auftreten einer Uveitis, einer Psoriasis vulgaris oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (195). Weitere Leitsymptome einer seronegativen Spondyloarthritis sind eine periphere Arthritis, typischerweise eine asymmetrische Mitbeteiligung der Gelenke der unteren Extremitäten, Enthesitis und Daktylitis (190). Weniger bedeutsam für die frühe Diagnose und Absicherung der Spondyloarthritis ist das röntgenologische Kriterium einer definitiven Sakroiliitis - gemäß den modifizierten New York-Kriterien von 1984 -, da es nicht geeignet ist für Patienten, die noch keine röntgenologische Sakroiliitis haben bei gleichem Niveau der Symptome wie Patienten mit etablierter ankylosierender Spondylitis (198). Die Forderung nach dem radiologischen Nachweis einer Sakroiliitis führt in der Regel dazu, dass die Erkrankung erst fünf bis zehn Jahre nach Auftreten der klinischen Symptomatik diagnostiziert wird. Bei Einsetzen der ersten Krankheitssymptome ist die radiologisch geforderte Sakroiliitis häufig (noch) nicht vorhanden und wird erst im Verlauf von Jahren er-

kennbar. Bei Erkrankungsbeginn lässt sich die seronegative Spondyloarthritis häufig nicht mit hinreichender Sicherheit einer definierten Untergruppe (ankylosierende Spondylitis, reaktive Arthritis, enteropathogene Arthritis, Arthritis psoriatica) zuordnen und wird deshalb zu diesem Zeitpunkt vorläufig als undifferenzierte Spondyloarthritis bezeichnet (195). Die ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) -Kriterien für die Diagnosestellung einer axialen Spondyloarthritis wurden im Jahr 2009 durch die sogenannten ASAS (Assessment of Spondylo - Arthritis international Society) -Klassifizierungskriterien für die axiale und periphere Spondyloarthritis abgelöst. Sie erfordern das Eingangskriterium der Präsenz von chronischen Rückenschmerzen über eine Dauer von drei Monaten sowie einem Patientenalter unter 45 Jahren bei Beginn der Symptomatik (199). Die weitere Abklärung der Verdachtsdiagnose erfolgt dann mittels eines klinischen oder bildgebenden Armes. Die Kriterien weisen eine Sensitivität von 82,9% sowie Spezifität von 84,4% auf. Dies kann an dieser Stelle in seiner Ausführlichkeit nicht weiter beschrieben werden. Die Kriterien ermöglichen in erster Linie die Durchführung von Studien, können allerdings von Rheumatologen auch zur Bestätigung ihrer Verdachtsdiagnose herangezogen werden.

2.2 Defizitäre Versorgungslage entzündlich-rheumatischer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland – Problematik des Zugangs zur fachärztlich rheumatologischen Versorgung

In Deutschland besteht eine gravierende Unterversorgung an internistischen Rheumatologen (12, 108, 200, 201). Das Dilemma der rheumatologischen Versorgung besteht darin, dass auf der einen Seite erhebliche Fortschritte der Therapie dieser Erkrankung zu verzeichnen sind bei andererseits fortbestehenden und zum Teil massiven Versorgungsengpässen, sodass nicht alle Patienten von diesen Behandlungsfortschritten rechtzeitig profitieren können, bevor irreversible Veränderungen der RA eingetreten sind (12, 202, 203). Der Bedarf wurde von der Kommission „Versorgung“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) im Juni 2008 auf zwei Rheumatologen pro 100.000 Erwachsene, von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) Ende 2006 auf 0,86 Rheumatologen pro 100 000 Einwohner beziffert (12, 200). Aus einem Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie aus dem Jahr 2017 geht hervor, dass unverändert erhebliche Versorgungsdefizite in der ambulanten rheumatologischen Versorgung, die nachhaltige Therapieerfolge bei Rheumapatienten in hohem Maße gefährden (12).

Es fehlten in Deutschland zu diesem Zeitpunkt fast 600 zusätzliche internistische Rheumatologen, um eine regelmäßige Versorgung der betroffenen Patienten zu gewährleisten und um darüber hinaus Verdachtsfälle sämtlicher rheumatischer Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und konsequent und kontinuierlich zu behandeln. Des Weiteren würden 400 Rheumatologen

in der akut stationären Versorgung und weitere 80 im Rehabilitationsbereich fehlen (13, 108, 204). Dies ist umso bedauerlicher, da neue therapeutische Optionen in der Rheumabehandlung mittlerweile sehr gute Chancen für eine komplette nachhaltige Remission der Betroffenen mit einem normalen Leben ohne wesentliche Einschränkungen in der Lebensqualität und der sozialen Teilhabe ermöglichen (107, 205, 206). Voraussetzung dafür ist selbstverständlich, dass diese Erkrankungen frühzeitig erkannt werden und eine adäquate Behandlung eingeleitet wird. Eine Verzögerung der Diagnosestellung erschwert die Therapie, da bereits destruirende und erosive Vorgänge stattgefunden haben können, die wiederum irreversible Schäden an Gelenken wie auch Organen verursacht haben können (109). Verdachtsfälle müssen frühzeitig erkannt und Neuerkrankte idealerweise innerhalb von 3 Monaten fachärztlich versorgt sowie kontinuierlich und zielorientiert behandelt werden (203, 207, 208). Dies sind Forderungen, die sich mit der genannten Anzahl der qualifizierten Behandler nur schwerlich in Einklang bringen lassen. In einem aktuellen Memorandum des Berufsverbandes der Rheumatologen Deutschland aus dem Jahr 2020, deren federführender und korrespondierender Autor Herr Prof. Dr. Fiehn aus Baden-Baden ist, wird festgestellt, dass der Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Medizin für alle Patienten wesentlich über die Prognose des Patienten entscheidet (108). In diesem aktuellen Memorandum des Jahres 2020 wird mit Stand vom 31.12.2019 die Anzahl ambulant tätiger internistischer Rheumatologen mit 812 angegeben, was eine leichte Zunahme gegenüber dem Memorandum aus dem Jahr 2016 wiedergibt, bei der seinerzeit 776 ambulant tätige Rheumatologen aufgeführt wurden (108). Nichtsdestotrotz besteht aber immer noch eine deutliche Differenz zu dem für Deutschland errechneten Bedarf von 1350 Rheumatologen, wobei hinzukommt, dass eine Vielzahl der genannten Stellen nicht in Vollzeit ausgeführt werden sowie ein Drittel der niedergelassenen rheumatologisch tätigen Ärzte 68 Jahre oder älter ist. Ein Schwerpunkt für die Behebung des Versorgungsdefizites muss in der Förderung des rheumatologischen Nachwuchses bestehen, die in die Niederlassung gehen. Eine Befragung in den östlichen Bundesländern ergab, dass nur knapp 49% der in den letzten zehn Jahren zu internistischen Rheumatologen ausgebildeten Ärzte diesen Weg einschlugen (209). Diese Zahlen untermauern anschaulich, dass angesichts der genannten Altersstruktur der derzeit niedergelassenen internistischen Rheumatologen sowie der geringen Rate der ausgebildeten niederlassungswilligen internistischen Rheumatologen den zukünftigen Bedarf an Rheumatologen auch mittelfristig nicht gedeckt werden kann. Eine Umfrage unter den in Ausbildung befindlichen internistischen Rheumatologen ergab, dass etwa die Hälfte eine ausreichende Struktur in der Weiterbildung vermisst.

Es stellt sich somit die Forderung nach einer Verbesserung der Qualität sowie der Attraktivität der Weiterbildung, die durch Förderprogramme und Unterstützung, insbesondere der Ärztinnen und Ärzte mit Familie, erfolgen muss (210). Im Fokus der Bemühungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie steht weiterhin die Vermittlung von Kenntnissen und Fähig-

keiten der Rheumatologie bereits im Medizinstudium sowie der Etablierung von rheumatologischen Lehrstühlen, zumindest eigenständigen Sektionen an deutschen medizinischen Fakultäten, um zukünftige Ärzte für die Rheumatologie zu begeistern und allen angehenden Ärzten zumindest die Befähigung zu vermitteln, rheumatische Erkrankungen besser zu erkennen und Patienten gezielter zu überweisen (209). Ferner gilt es, die rheumatologisch tätigen Ärzte durch Delegation ärztlicher Leistungen zeitlich zu entlasten, um somit die bestehenden zeitlichen Ressourcen möglichst optimal zu nutzen. Diesem Ziel dient die Weiterbildung von medizinischen Fachangestellten zur zertifizierten rheumatologischen Fachassistenz, die seit 2004 durchgeführt wird. Die rheumatologische Fachassistenz kann auf Grund ihrer Kompetenz den raschen Zugang zum Rheumatologen steuern durch die Auswahl von dringlichen Patienten, um frühestmöglich eine leitliniengerechte Versorgung der Betroffenen zu ermöglichen (211). In den zurückliegenden Jahren ab dem Jahr 2015 wurde eine Reihe neuer Versorgungsformen für die rheumatologischen Patienten geschaffen, so zum Beispiel der Abschluss von Selektivverträgen mit gesetzlichen Krankenkassen oder Versorgungsinitiativen wie zum Beispiel die ambulante spezialärztliche Versorgung gefördert. Es wurden neue Versorgungsansätze etabliert mit dem Ziel, Qualitätsmerkmale der ambulanten Versorgung in der Rheumatologie umzusetzen (Früharthritis-Sprechstunde, frühe Terminvereinbarung, Treat-to-Target (T2T), Delegation ärztlicher Leistungen, Patientenschulungen, Förderung des Ultraschalls mit PowerDoppler, Förderung von Infusionen sowie Durchführung der Knochendichtemessung) (212). Ziel all dieser Bemühungen ist es, Standards zu definieren, die die Umsetzung einer modernen leitliniengerechten Rheumatologie in der Praxis gewährleisten. Es muss der Spagat zwischen einer hohen Qualität der Versorgung sowie einer flächendeckenden Versorgung ermöglicht werden (203).

Die von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) festgelegten Standards bilden die Grundvoraussetzung für eine zeitgemäße, wissenschaftlich basierte und patientenorientierte ambulante Rheumatologie mit dem Ziel eines raschen Zugangs zum internistischen Rheumatologen im Falle einer frühen Arthritis und der Einleitung der Therapie nach den Regeln des Treat-to-Target –(T2T)-Prinzips (213). Voraussetzung für die Umsetzung dieser Ziele ist die Sicherung des Ärztenachwuchses für die ambulante Rheumatologie (108, 207).

2.3 Sozialmedizinische und sozioökonomische Bedeutung der Früherkennung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Die frühzeitige Diagnosestellung der RA mit frühestmöglicher Einleitung einer adäquaten remissionsinduzierenden Therapie wie auch die Früherkennung von Komorbiditäten und die Einleitung einer adäquaten Therapie ist von enormer sozioökonomischer Bedeutung, um sowohl indirekte Kosten auf Grund von Produktivitätsausfällen, insbesondere Zeiten der Arbeitsunfähigkeit sowie Rentenzahlungen wegen Erwerbsminderung bzw. einer Frühberentung wie auch

direkte Therapiekosten zu minimieren oder zu vermeiden und letztlich den Erhalt der Produktivität des Patienten im Erwerbsleben zu sichern. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 belief sich die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage von rheumatoiden Patienten im Jahr 2011 auf 41 Tage. Die direkten Therapiekosten wurden pro Patienten für das Jahr 2002 mit annähernd 4800 Euro errechnet, wobei die von den Patienten selbst zu tragenden Kosten nochmals 600 Euro pro Jahr betragen (188). Die Auswertung der Krankenkassendaten zeigte auf Bundesebene für das Jahr 2012 bei der seropositiven RA 77,7 Arbeitsunfähigkeitstage, bei Frauen 123,1 Arbeitsunfähigkeitstage, bei der Arthritis psoriatica 26 beziehungsweise 29,3 Arbeitsunfähigkeitstage, bei der ankylosierenden Spondylitis, beziehungsweise seronegativen Spondyloarthritis, 174,7 gegenüber 89,6 Arbeitsunfähigkeitstage jeweils pro zehntausend Versichertenjahre erwerbstätiger AOK-Mitglieder (188). Die Kerndokumentation der Rheumazentren aus dem Jahr 2012 ergab, dass bis zu einem Drittel der an RA erkrankten erwerbstätigen Frauen und Männer in den letzten zwölf Monaten mindestens eine Arbeitsunfähigkeitsperiode (AU-Episode) hatten. Die mittlere jährliche Arbeitsunfähigkeitsdauer betrug pro beschäftigten Patienten bei der RA 10,1 Tage, bei der ankylosierenden Spondylitis 8,1 Tage, wobei Fehlzeiten der Patienten, die an einer RA oder einer seronegativen Spondyloarthritis erkrankt waren, wegen anderer Erkrankungen unberücksichtigt blieben (188).

2.4 Ansatzpunkte zur Frühdiagnostik – Das Projekt Rheuma-VOR

Bei dem Projekt Rheuma-VOR handelt es sich um ein Konzept der koordinierten Kooperation zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität (214, 215). Es hat als Ziel, die Kooperation zwischen Patienten, Primärversorgern (Allgemeinärzte, Internisten, Orthopäden und Dermatologen) und den niedergelassenen internistischen Rheumatologen durch Etablierung einer zentralen Koordinationsstelle zu optimieren und das Zeitintervall zwischen dem Einsetzen erster Symptome einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung bis zur definitiven Diagnosestellung und dem Beginn einer immunmodulierenden Therapie deutlich zu verkürzen, d.h. diese Therapie innerhalb von 12 Wochen nach Symptombeginn im sogenannten „window of opportunity“ zu beginnen (2, 106, 216, 217). Durch die Verkürzung dieses Zeitintervalls – optimalerweise auf zwölf Wochen - sollen Schäden durch irreparable Erosionen in den betroffenen Gelenken vermieden und eine nachhaltige Remission der rheumatoiden Arthritis erreicht werden (7, 218, 219).

Das Projekt Rheuma-VOR ist die logische und konsequente Fortsetzung sowie Erweiterung des Projektes ADAPTERA, einem landesweit auf Rheinland-Pfalz beschränkten transektoralen Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis, welches im Zeitraum von Januar 2012 bis Februar 2015 durchgeführt wurde (220, 221). Durch die Etablierung dieses rheinland-pfälzischen Versorgungsnetzwerkes konnte eine schnelle Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis sowie eine anhaltende klinische Remission bei besonders geringem

Bedarf an Biologicals (b-DMARDs) für Patienten in diesem „window of opportunity“ in der Regelversorgung erreicht werden (220). Das Netzwerk ADAPTERA konnte aufzeigen, dass durch Risikostratifizierung eine zeitnahe Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA) gestellt werden konnte ohne verstärkte Inanspruchnahme der geringen zeitlichen Ressourcen der niedergelassenen fachinternistischen Rheumatologen (220). Als Erweiterung dieses Versorgungsnetzwerkes ADAPTERA ist die neue Studie „Rheuma-VOR“ als sogenannte „Proof-of-Concept-Netzwerk-Studie“ (PoC) geschaffen worden, die entsprechend dem Konzept der koordinierten Kooperation nunmehr auf drei Bundesländer (Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen) sowie auf drei rheumatologische Erkrankungsbilder (Rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica und die seronegative Spondylarthritis) ausgeweitet wurde (3).

Nur durch die optimale Kommunikation und Kooperation entlang der Versorgungskette, beginnend beim informierten Patienten bis letztlich zur rheumatologischen Fachklinik, lässt sich nach Auffassung der Initiatoren dieses Netzwerkes das Zeitintervall vom ersten Symptom bis zur definitiven Diagnosestellung und damit der Start der Therapie optimal verkürzen - vor dem Hintergrund eines eklatanten Mangels an internistischen Rheumatologen, in dem jeder Rheumatologe im Durchschnitt 500 Patienten, die an einer RA leiden, zu versorgen hat (2, 7, 45, 222). Das Rheuma-VOR-Netzwerk kooperiert mit der Universitätsmedizin Mainz, der medizinischen Hochschule Hannover (MHH), dem Rheumazentrum Niedersachsen, dem Rheumazentrum Saarland, dem Universitätsklinikum des Saarlandes, dem ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, den niedergelassenen Rheumatologen, den Hausärzterverbänden, den Kassenärztlichen Vereinigungen sowie mit drei Landesverbänden der Deutschen Rheuma-Liga e.V.. In den drei genannten Bundesländern, die in dieses Netzwerk einbezogen wurden, leben ca. 13 Millionen Einwohner (214).

Die Primärversorger, d.h. die Allgemeinärzte, die hausärztlich niedergelassenen Internisten sowie die Orthopäden und Dermatologen, erhielten Screening-Fragebögen, um eine mögliche Verdachtsdiagnose der genannten drei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu dokumentieren. Nach vollzogener Dokumentation wurden diese Screening-Fragebögen in die jeweilige bundeslandspezifische Koordinationsstelle zur Sichtung weitergeleitet. Bei gesichertem Verdacht erfolgte eine schnellstmögliche Weiterleitung dieser Patienten an den fachinternistischen Rheumatologen in der Region des Patienten zur weiteren Überprüfung, d.h. zur Bestätigung oder Verwerfung der Verdachtsdiagnose (214, 215). Sobald sich hieraufhin der Befund einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung erhärtete, erhielten die Patienten weitere Fragebögen zu den Bereichen Soziodemographie, Lebensqualität, Funktionalität, Medikation, Wohlbefinden und depressive Symptomatik, um weitere sekundäre Endpunkte zu überprüfen. Nach einem zwölfmonatigen Follow-up wurden die Fragebögen erneut ausgefüllt und einer weiteren statistischen Auswertung zugeführt. Das beschriebene Vorgehen des Projektes Rheuma-VOR zielte auf eine Verkürzung der Wartezeit zwischen Erstsymptomatik und

fachinternistisch-rheumatologischer Vorstellung ab, insbesondere in den ländlich unterversorgten Gebieten.

Nach definitiver Diagnosestellung einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung sollte eine frühestmögliche optimale immunmodulierende Basismedikation eingeleitet werden, um hierdurch eine langanhaltende und nachhaltige Remission mit fehlender oder minimaler Krankheitsaktivität zu erreichen (202). Durch dieses Vorgehen sollte auch eine Schonung der zeitlichen fachärztlichen Behandlungsressourcen erzielt werden (207, 223, 224). Weitere Ziele des Konzeptes Rheuma-VOR sind eine Verkürzung der Arbeitsunfähigkeitszeiten der Betroffenen, eine Patientenzufriedenheit trotz chronischer Erkrankung sowie aus sozioökonomischen und gesundheitspolitischen Gründen eine Reduzierung der Notwendigkeit zum Einsatz von kostenintensiven Biologika-Therapien (ca. 15.000,- Euro pro Jahr) durch den vorrangigen Einsatz konventioneller cs-DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs), was zu einer erheblichen Kosteneinsparung im Gesundheitssystem beiträgt (225, 226). Die Strategie des Netzwerkes Rheuma-VOR zielt auch auf eine Verringerung der stationären Behandlungen der Betroffenen ab. Die Etablierung des Netzwerkes Rheuma-VOR ist aus Sicht der Initiatoren unumgänglich, da auf absehbare Zeit kaum mit einer Verbesserung der fachärztlichen internistisch-rheumatologischen Unterversorgung, insbesondere in den ländlichen Regionen der drei teilnehmenden Bundesländer, zu rechnen ist (202). Das Netzwerk Rheuma-VOR soll ferner zu einem Ausgleich des bestehenden Stadt-Land-Versorgungsgefälles durch eine bedarfsgerechte Behandlung nach Risikostratifizierung beitragen und letztlich als Modellversuch für eine bundesweite Ausdehnung und auch als Grundlage für die Vorgehensweise bei der Behandlung weiterer Erkrankungen mit zeitkritischem Verlauf oder Versorgungsdefiziten dienen.

2.5 Das Projekt Rheuma-Bus-Tour 2018

Bei der Rheuma-Bus-Tour 2018 – einem weiteren integralen Baustein des Projektes Rheuma-VOR - handelt es sich um eine zweiwöchige „Open-Access-Screening“-Veranstaltung zur Früherkennung rheumatischer Erkrankungen in den Bundesländern Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen. Sie war als Pilotstudie des Netzwerkes Rheuma-VOR unter Führung der Universitätsmedizin Mainz konzipiert. Das Projekt Rheuma-Bus-Tour 2018 stellt den Versuch dar, das Bewusstsein der Bevölkerung für die Manifestation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu sensibilisieren, um diese Erkrankungen so früh wie möglich zu identifizieren und bei entsprechendem Verdacht nach Sichtung durch einen Screening-Fragebogen die betreffenden Patienten zur raschen Konsultation einem Rheumatologen vorzustellen und einer qualifizierten fachinternistischen Behandlung nach Diagnosebestätigung zuzuführen (Abbildung 1).

Die Veranstaltung fand bis zum Einsetzen der Corona-Krise 2020 jährlich als ein „Open-Access-Screening“ über einen Zeitraum von zwei Wochen in den drei Bundesländern Rheinland-

Pfalz, Saarland und Niedersachsen statt. Es handelt sich um ein kostenloses Beratungs- und Untersuchungsangebot, an dem alle interessierten Personen ohne Alterseinschränkung teilnehmen konnten, die über Gelenkbeschwerden klagten oder bei denen auch bereits eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung vordiagnostiziert war (Abbildung 1). Besonderes Augenmerk will das „Open-Access-Screening“-Projekt Rheuma-Bus-Tour auf die psychische Gesundheit der Früharthritiden-Patienten wie auch auf deren körperliche Aktivitäten und Funktionsstatus legen und diese mit dem Kontrollkollektiv der Patienten vergleichen, bei dem sich keine entzündlich-rheumatische Erkrankung sowie eine normale humorale Krankheitsaktivität (negativer CRP-Status) ergibt.

In dieser Querschnittstudie wurden psychische und physische Gesundheitsparameter nicht-entzündlicher (degenerativer) mit denen vermuteter chronisch-entzündlich rheumatischer Erkrankungen in deren Frühstadium verglichen, die im Zuge der Rheuma-Bustour erhoben wurden.

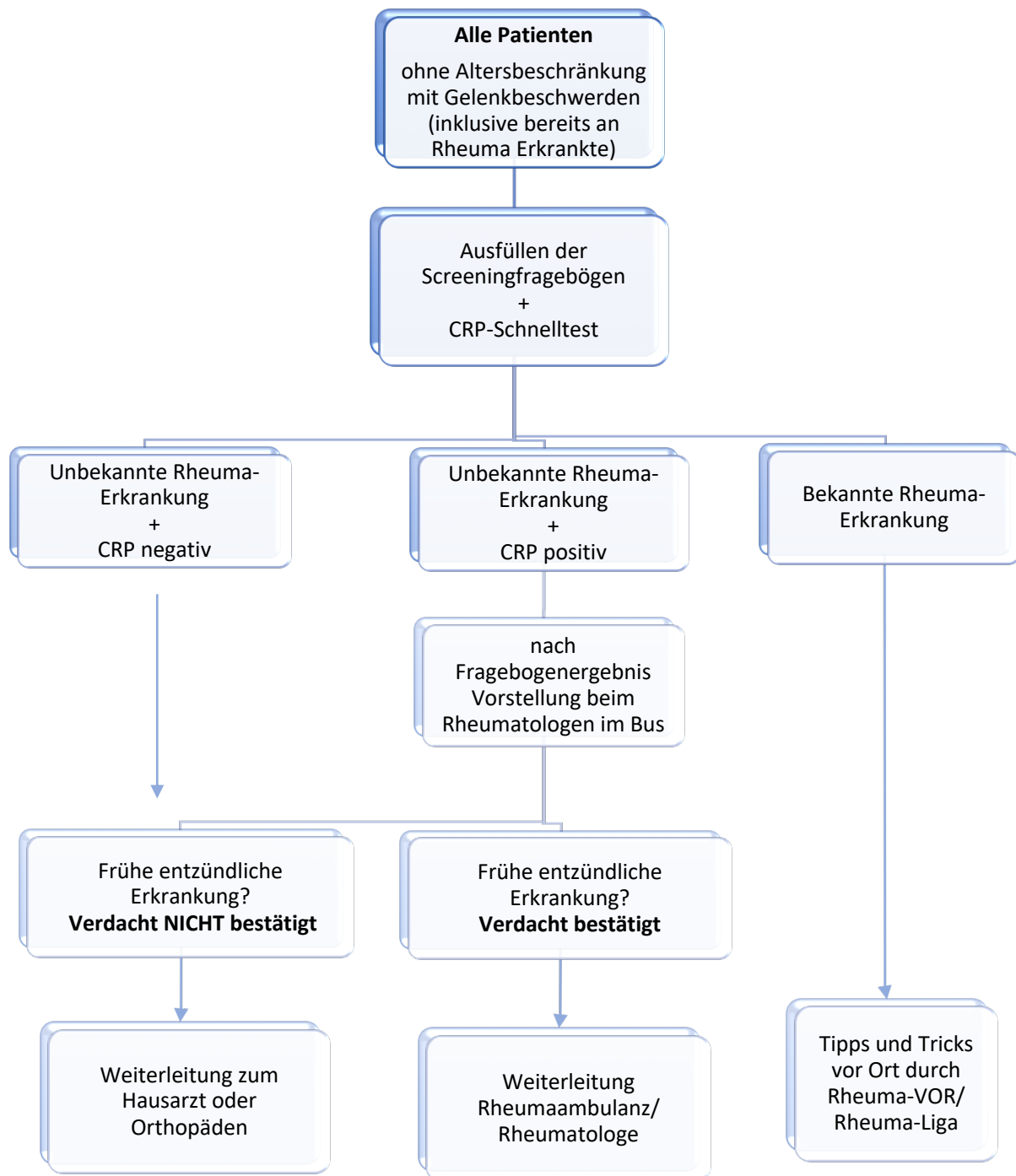


Abbildung 1: Das Projekt Rheuma Bus Tour 2018: Ablaufplan für Patienten
Legende: Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Falsch-Negativen und Falsch-Positiven Ergebnisse im CRP-Schnelltest in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

3 Methodik

Alle Teilnehmer erhielten unabhängig von ihrem Diagnosestatus einen noch zu besprechenden Screening-Fragebogen zur Frühsymptomatik, zur Soziodemographie, zum Status der körperlichen Aktivität (HPA), zur Funktionsfähigkeit (FFbH-R), zur depressiven Symptomatik (PHQ-9) und zum Wohlbefinden (WHO-5) mit der Aufforderung, diesen sorgfältig auszufüllen. Darüber hinaus wurde ein CRP-Schnelltest vor Ort und eine medizinische Beratung angeboten.

Die wissenschaftliche Fragestellung, die hinter diesem Projekt stand, war, ob es bereits bei einem möglichen Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung Unterschiede in der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit der Teilnehmer beziehungsweise Patienten gibt. Bei dem in Deutschland vorherrschenden eklatanten Mangel an rheumatologischen Fachärzten gilt es, eine möglichst frühe Diagnose zu stellen, da hiervon der weitere Krankheitsverlauf der Betroffenen abhängt. Mit dieser Screening-Maßnahme soll zum einen die frühzeitige Behandlung der RA gewährleistet werden wie auch die frühzeitige Behandlung der Komorbiditäten, die ihrerseits vice versa den Behandlungserfolg der RA wesentlich beeinflussen.

Im Rahmen der Proof-of-Concept-Studie (PoC) Rheuma-VOR erfolgte an fünf Standorten der beiden Bundesländer Rheinland-Pfalz und Saarland - hier in den Städten Mainz, Ludwigshafen, Saarbrücken, Trier und Bad Marienberg - an Hand des noch zu beschreibenden standardisierten Screening-Fragebogens die Befragung, labortechnische Testung und radiologische Untersuchung von mehr als 800 Patienten mit Gelenksymptomen. Sofort nach Erhebung wurden die Daten der Screening-Fragebögen durch rheumatologische Fachinternisten ausgewertet. Sie standen in diesem Rahmen auch für die Aufklärung und Beratung über moderne Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, soweit die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung, insbesondere einer RA, wahrscheinlich war. Das Vorscreening der Befragung und damit die Datenlage umfasste Angaben zu Gelenksymptomen sowie möglichen, mit den eigentlichen Gelenksymptomen assoziierten Organsymptomen, weiterhin Fragen nach bereits vordiagnostizierten und bekannten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, des Weiteren allgemeine Fragen zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe sowie Schulabschluss und berufliche Tätigkeit. Es wurden weiterhin die sportlichen Aktivitäten sowie die psychische Grundverfassung der Teilnehmer erfragt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch die Analyse der im Rahmen des Projektes Rheuma-Bus-Tour 2018 zum Frühscreening auf entzündlich-rheumatische Gelenksymptome erhobenen Daten weitere mögliche Faktoren zu ermitteln, die Risikofaktoren für die Frühmanifestation entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen darstellen und damit die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens dieser Erkrankungen erhöhen oder auch als Kofaktoren für deren Manifesta-

tion gewertet werden können. Ebenso soll eruiert werden, ob Patienten mit positivem CRP-Schnelltest bereits vor der Diagnosestellung einer chronisch-entzündlich Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung signifikante Unterschiede in den erhobenen Parametern im Vergleich zu der Patientengruppe zeigen, bei denen der CRP Schnelltest negativ ausfällt.

In Ergänzung der EULAR- bzw. modifizierten ACR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis aus dem Jahr 2010 (6), die die Anzahl entzündlich veränderter Gelenke, den serologischen Nachweis von Rheumafaktoren und ACPA (Anti-Cyto-plasmatische Antikörper), die Zeitdauer ab Beginn der Gelenkschwellung sowie die humoralen Entzündungsparameter CRP und BSG als Score in die Diagnosestellung einfließen lässt, soll ermittelt werden, ob noch weitere Faktoren vorliegen, die die Manifestation und Diagnosewahrscheinlichkeit entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen erhöhen und damit den dringlichen Zugang zu einer weiteren fachrheumatologischen Abklärung begründen.

3.1 Beschreibung des Screening-Fragebogens

Unabhängig von ihrem Diagnosestatus wurden alle Teilnehmer der Rheuma-Bus-Tour 2018 gebeten, einen Screening-Fragebogen (Abbildung 34 bis Abbildung 39, siehe Anhang) zur Frühsymptomatik, zur Soziodemografie, zum Status der körperlichen Aktivität (HPA), zur Funktionsfähigkeit (FFbH-R), zur depressiven Symptomatik (PHQ-9) und zum Wohlbefinden (WHO-5) auszufüllen. Zudem wurde ein CRP-Schnelltest vor Ort sowie eine medizinische Beratung angeboten.

3.2 Elemente des Screening-Fragebogens

3.2.1 Der WHO-5-Fragebogen / WHO-5-Wohlbefindens-Index (WHO-Five Well-Being Index)

Der WHO-5-Index (Abbildung 44, siehe Anhang) ist ein gesundheitsbezogener Lebensqualitätsfragebogen und ein geeignetes Screening-Instrument, um dem Kliniker Hinweise auf eine bestehende Depression zu geben. Er besteht aus fünf Fragen mit einer sechsstufigen Skala. Der Score gibt wieder, inwieweit während der letzten zwei Wochen positive Aspekte des psychischen Wohlbefindens präsent waren. Insgesamt kann ein maximaler Punktwert von 25 erreicht werden, was für das bestmögliche Wohlbefinden spricht, während ein Gesamtwert von 0 für ein minimales Wohlbefinden steht (227-230). Mehr als 90 % aller depressiven Patienten konnten mit Hilfe des WHO-5-Fragebogens korrekt identifiziert werden. Ein Cut-off-Wert von unter 13 zeigt für sich als bester Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität, depressive Episoden aufzudecken. Geringere Werte sollten auch als eine Indikation zur spezifizierten Di-

agnostik einer schwergradigen Depression (Major Depression) im Sinne des ICD-10 interpretiert werden (227, 231).

Er ist ein international anerkannter zeitökonomischer und valider Fragebogen zur Erfassung des Wohlbefindens. Angesichts seiner Kürze und positiven Formulierung der Fragen ist der WHO-5- Fragebogen zum standardisierten Monitoring der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens geeignet. Gleichzeitig besitzt dieser Fragebogen auch gute Screening-Eigenschaften für ein routinemäßiges Depressionsscreening. Ein WHO-5 Score von unter oder gleich 14 deutet auf das Vorliegen leichter depressiver Symptome hin. Bei Werten unter 10 empfiehlt sich eine weitergehende Depressionsdiagnostik (232).

Der WHO-5 Fragebogen wurde im Jahr 1998 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt. Er umfasst lediglich fünf Fragen. Der Patient soll die Gefühle oder Stimmungen der letzten zwei Wochen bewerten hinsichtlich folgender Gesichtspunkte: 1. Gute Laune und Fröhlichkeit, 2. Entspannung, 3. Aktivität und Energie, 4. Regenerationsfähigkeit durch Schlaf, 5. Begeisterungsfähigkeit. Die Punkte jeder Frage, die von 0-5 Punkten bewertet werden kann, werden zusammengezählt und ergeben einen Gesamtwert von maximal 25 Punkten. Die Befragten können also einen Wert 0-25 Punkten erreichen, wobei 0 kein Wohlbefinden und Lebensqualität bedeuten und 25 das optimale Wohlbefinden und die höchste Lebensqualität. Den Prozentwert erhält man, in dem man das Ergebnis mit dem Faktor 4 multipliziert. Ein Prozentwert von 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, ein Wert von 100 das beste Befinden. Die WHO setzt Gesundheit gleich mit Wohlbefinden, sodass dieser Test sehr einfach und schnell ein Gesundheitszustand aufzeigt. Je wohler sich der Mensch fühlt, desto gesünder ist er. Dies ist eine Prämisse der WHO. Niedrige Werte sind gleichzusetzen mit einem schlechten Wohlbefinden, deuten darüber hinaus auf Depressivität des Befragten hin. In diesen Fällen besteht therapeutischer Handlungsbedarf.

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie empfiehlt diesen Fragebogen als Screening-Fragebogen für die Diagnose einer unipolaren Depression. Als kritische Grenze für Diagnosestellung einer Depression gilt der Wert 13 Punkte. Geringere Werte deuten auf das Vorhandensein oder Entwicklung einer Depression hin. Bei dem auffälligen Ergebnis eines Punktwertes unter 13 beträgt die Erkennungsrate und somit die Diagnose einer Depression von über 90% (233, 234). In einer Publikation der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), die eine Erfassung von Depressionen bei Typ-1-Diabetikern mittels des WHO-5 Fragebogens durchgeführt hat, wird darauf hingewiesen, dass ein WHO-5-Score ≤ 14 auf das Vorliegen leichter depressiver Symptome hinweist; bei Werten ≤ 10 wird eine weitergehende Depressionsdiagnostik angeraten (233).

3.2.2 Funktionsfragebogen Hannover Rücken (FFbH-R) / Hannover Functional Questionnaire Backache

Dieser Funktionsfragebogen Hannover (Abbildung 45, siehe Anhang) wurde im Jahr 1996 durch Kohlmann und Raspe entwickelt und dient zur Einschätzung der alltagsnahen Diagnostik einer Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (235-237). Es ist ein Kurzfragebogen zur subjektiven Einschätzung der Funktionskapazität bei täglichen Verrichtungen. Es war der erste deutschsprachige Funktionsfragebogen zu dieser Thematik. Bis zu diesem Zeitpunkt lagen lediglich international gebräuchliche englischsprachige Fragebögen und Verfahren vor. Die Messung bezieht sich auf die insbesondere durch Wirbelsäulenbeschwerden / Rückenschmerzen eingeschränkte Funktionskapazität des Patienten.

Der FFbH-R besteht aus achtzehn Items, die einzelne alltagsnahe Fähigkeiten abfragen. Hierdurch lassen sich achtzehn Aussagen erhalten hinsichtlich der Funktionskapazität bei Alltagsaktivitäten (wie zum Beispiel Mobilität, persönliche Hygiene, An- und Auskleiden), die durch Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule beeinträchtigt sein können. Es lassen sich hierdurch bereits leichte bis mäßige Funktionseinschränkungen bei Rückenschmerzen feststellen. Die Fragestellung beginnt jeweils mit: „Können Sie...?“. Die möglichen Antworten sind dreistufig: Ja=2 Punkte, Ja aber mit Mühe=1 Punkt, Nein oder nur mit fremder Hilfe=0 Punkte. Es soll die Situation der letzten sieben Tage berücksichtigt werden. Bei der Auswertung dieses Fragebogens ergibt sich eine Gesamtsumme (Variable *FFbH Summe*) der erreichten Punktzahl (Min. 0 Punkte; Max. 36 Punkte) sowie ein Wert als Gesamtwert der Funktionskapazität (Variable *FFbH Score Kapazität*), der auf einer Skala von 0-100% liegt. Bei Werten unter 60% besteht eine relevante Funktionseinschränkung, bei Werten um 70% geht man von einer mäßigen Einschränkung der Funktionskapazität aus. Bei Werten zwischen 80% und 100% wird eine normale Funktionsfähigkeit angenommen. Die Berechnung der Funktionskapazität ergibt sich als Summe der einzelnen Items x100 dividiert durch 2x Anzahl der gültigen Antworten (max. 18 Antworten).

Der Funktionsfragebogen Hannover-Rücken besitzt einen niedrigen Schwierigkeitsgrad und wird allgemein sehr gut akzeptiert. Speziell in der Rheumatologie wird dieser Fragebogen auch allgemein zur Messung der sogenannten Funktionskapazität bei polyartikulären Erkrankungen eingesetzt zur Einschätzung der Ausübung von alltäglichen Tätigkeiten bei Rheumapatienten. Wenn ein Patient 100% erreicht ist keine Einschränkung gegeben, bei 0% liegt eine maximale Einschränkung vor.

3.2.3 Aktivitätsfragebogen nach Baecke et al.

Zur Erhebung des Status der körperlichen Aktivität diente im Rahmen der Rheuma-Bus-Tour 2018 der Aktivitätsfragebogen nach Baecke et al. (1982) (Abbildung 46, Abbildung 47, siehe Anhang): BQHPA (Questionnaire for the Measurement of Habitual Physical Activity in epide-

miological studies) (238, 239). Er enthält in der englischen Fassung 16 unterschiedliche Items. Der Fragebogen soll das Aktivitätsausmaß der habituellen physischen Aktivität in den Teilbereichen Arbeit, Sport und Freizeit ohne Berücksichtigung der sportlichen Aktivität erheben. Die Reliabilitätsprüfungen in einem Supplement des Journals „medicine and science in sports and exercise“ aus dem Jahr 1997 ergab durch wiederholte Befragungen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,83 bis 0,93 ein sehr gutes Ergebnis.

Die deutsche Version dieses Fragebogens besteht aus 14 Fragen. Zur Auswertung des Aktivitätsniveaus wurde nach den Vorgaben von Wagner & Singer aus dem Jahr 2003 vorgegangen (240). Der Gesamtscore des Fragebogens (HPA-Gesamtindex) ergibt sich durch die Addition der drei Indices Arbeitsindex, Sportindex sowie Freizeitaktivitätsindex. In diesen drei Subkategorien werden Fragen gestellt, die mit einer Skala von 1-5 (Nie, Selten, Manchmal, Häufig, Immer) zu beantworten sind. Das Ziel des Fragebogens ist die Aktivitätsgewohnheiten eines Jahres zu erfassen.

Die habituelle körperliche Aktivität umfasst zumindest drei unterscheidbare Dimensionen. Hierzu zählt die körperliche Aktivität bei der Arbeit, beim Sport und in der Freizeit (unter Ausschluss der sportlichen Aktivität). Dies belegen die Befunde verschiedener Faktoren analytischer Überprüfungen. Bei Berücksichtigung nur eines Teilbereichs der körperlichen Aktivität besteht die Gefahr, das tatsächliche Ausmaß nicht hinreichend zu erfassen und somit zu unterschätzen.

Der BQHPA-Fragebogen mit der Erhebung der dargestellten Indices stellt einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu genauen Profilen der körperlichen Aktivität in wichtigen Untergruppen der Population der erwachsenen Bevölkerung dar. Alle drei unterschiedlichen Bereiche der körperlichen Aktivität leisten unabhängig voneinander eine entscheidende Rolle bei der Varianzaufklärung der Gesundheit. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die subjektive, mittels BQHPA erhobene Gesundheitseinschätzung jedoch oftmals nicht mit der objektiven Gesundheitseinschätzung übereinstimmen muss, wie verschiedene Autoren zu bedenken gaben (241-243).

3.2.3.1 Arbeitsindex

Der körperliche Einsatz des Probanden im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit wird mit 1, 3 oder 5 bewertet. Sechs weitere Fragen müssen mit 1 bis 5 eingeschätzt werden, wobei eine niedrige Zahl einer geringen physischen Aktivität entspricht. Die gesamte Punktezahl dividiert durch sieben ergibt den Arbeitsindex.

3.2.3.2 Sportindex

Die angegebene Sportart wird in Anlehnung an Ainsworth et al. (2000) in drei Gruppen eingeteilt, je nach durchschnittlichem Energieverbrauch. Die Werte lauten 0,76, 1,26 und 1,76. Maximal können zwei Sportarten angegeben werden. Die angegebenen Stunden (Zeit bzw. Monat im Jahr bzw. Anteile) werden dann einem Faktor zugeordnet. Zum Beispiel ein Monat im Jahr entspricht einem Faktor von 0,04 (zwei Monate 0,17 und so weiter). Eine Stunde pro Woche ergibt einen Faktor von 0,5, zwei Stunden 1,5. Die Sportpunktezah wird durch die Multiplikation von Intensität, Anteil und Zeit berechnet und in ein Ergebnis von 1 bis 5 eingeteilt. Falls ein Proband keinen Sport angegeben hat, wurde eine Sportpunktezah von 0 verteilt. Diesem Wert wird eine 1 zugeordnet (0,01 bis 4 zwei, 4 bis 8 drei und so weiter).

3.2.3.3 Freizeitaktivitätsindex

Dieser Index umfasst sechs Fragen zur Freizeit, die mit 1 bis 5 codiert werden. Hier entspricht wiederum eine niedrige Zahl einem niedrigen Aktivitätsniveau. Die daraus entstehende Punktezah ergibt durch sechs dividiert den Freizeitindex.

Die Addition der drei Indices ergeben den Gesamtscore des BQHPA. Alle ergeben diese zusammen einen Wert von mindestens 3 bis maximal 15 Punkte. Der Gesamtscore („körperliche Gesamtaktivität“) des BQHPA erfasst in angemessener Weise die habituelle körperliche Aktivität der erwachsenen Bevölkerung, wozu zumindest die Erhebung der dargestellten drei Dimensionen beziehungsweise Subkategorien erhoben werden sollten. Wenn der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Gesundheit aufgezeigt und die Wirksamkeit von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität beurteilt werden sollen, ist es unerlässlich, dass die Alltagsaktivitäten erfasst werden. Das Spektrum an Methoden zur Alltagsaktivitätsanalyse umfasst als eine von drei Kategorien die subjektive Methode der Fragebogenerhebung, die besonders für umfangreiche epidemiologische Untersuchungen praktikabel ist und derzeit eine der gängigsten Methoden darstellt, Alltagsaktivitäten zu erfassen. Allerdings existiert derzeit keine Methode, die präzise alle Formen der Alltagsaktivitäten umfänglich erfassen kann und als wirklicher Goldstandard existiert.

3.2.4 PHQ-9 Fragebogen

Der PHQ-9 Gesundheitsfragebogen (Abbildung 48, siehe Anhang) stellt ein Screening-Instrument zur vereinfachten Diagnostik psychischer Störungen dar. Er stellt ein Teilmodul des Gesundheitsbogens PHQ-D dar. Dieser ist eine autorisierte deutsche Kurzform des „prime-md“ (primary care evaluation of mental disorders) - Patient Health Questionary (PHQ) dar, welche wiederum eine Weiterentwicklung des amerikanischen „prime-md“ aus dem Jahr 1994 darstellt. Dieser „prime-md“ ist ein flexibles Modulsystem. Je nach Fragestellung kann die pas-

sende Komponente aus diesem Modulsystem ausgewählt werden (228, 230, 244). Diese Kurzform erfasst depressive Störungen, die Panikstörung und die psychosoziale Funktionsfähigkeit. Mit ihm können die Schweregrade für die Bereiche Depressivität, somatische Symptome und Stress abgebildet werden (245, 246). Es ist ein Instrument, welches in Kombination mit einem ärztlichen Gespräch eine valide und zeitökonomische Diagnostik psychischer Störungen ermöglicht, wodurch ein Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen innerhalb und außerhalb der Primärarztmedizin geleistet werden soll, da der Zeitmangel in der primärärztlichen Diagnostik nicht selten ein Grund für die niedrige Sensitivität der Diagnostik von psychischen Störungen darstellt (229, 247). Da der Fragebogen sehr einfach und schnell auszuwerten ist, können die diagnostischen Informationen direkt im nachfolgenden ärztlichen Gespräch aufgegriffen und zur weiteren Diagnostik und Planung der Behandlung verwendet werden. Zu dem von uns in seiner Kurzform verwendeten PHQ-Fragebogen liegen mehrere Validierungsstudien vor, welche die guten diagnostischen Eigenschaften des Instrumentes belegen (229, 247).

Für die Rheuma-Bus Tour 2018 sowie die vorliegende Arbeit wurde das Depressionsmodul verwendet, welches als PHQ-9 bezeichnet wird. Bei diesem Screening-Fragebogen soll der Patient die Beeinträchtigung durch die Beschwerden in den letzten zwei Wochen angeben. Der PHQ-9 setzt sich aus neun Items zusammen, die mit 0-überhaupt nicht, 1-an einzelnen Tagen, 2-an mehr als der Hälfte der Tage oder 3-beinahe jeden Tag beantwortet werden können. Alle Items beinhalten Fragen mit denen die Depressionssymptomatik abgefragt wird. Mit jeder der neun Fragen des PHQ-9 wird eine der neun DSM-IV Kriterien für die Diagnose der „Major Depression“ erfasst. Es werden alle Symptome einer depressiven Störung erfragt. In der Regel benötigt der Patient zum Ausfüllen des Fragebogens lediglich drei Minuten. Er ist somit sehr schnell innerhalb einer kurzen Zeit und effektiv zu bearbeiten. Er stellt insbesondere im Bereich der Primärmedizin ein sehr praktikables Screening auf psychische Störungen dar, da somatische Beschwerden im Primärarztbereich häufig Teil einer übergeordneten psychischen Störung sind (229).

Im Hausarztbereich leiden rund ein Drittel aller Patienten mit körperlichen Erkrankungen unter psychischen Störungen. Deshalb muss bei Angabe körperlicher Beschwerden auch auf psychische Faktoren geachtet werden. Mit Hilfe einer vierstufigen Skala können die Patienten im Selbstbericht angeben, welche der neun Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen überhaupt nicht, an einzelnen Tagen, an mehr als der Hälfte der Tage oder aber an beinahe jedem Tag auftraten. Zur Gesamtbewertung der depressiven Belastung und des Schweregrades des Patienten wird ein Gesamtscore errechnet, der dann eine der folgenden Klassifikationen zugeordnet wird: keine depressive Symptomatik, keine oder minimale Symptomatik, milde Symptomatik, mittlere Symptomatik, mittelschwere Symptomatik, schwere Symptomatik.

Der PHQ-9 kann kategorial ausgewertet werden, ebenso kann der Summenwert interpretiert werden. Die Interpretation des Summenwertes dient der Bestimmung des Schweregrades der Depressivität und kann somit insbesondere zur Verlaufsdagnostik sowie zur Beurteilung des Therapieeffektes herangezogen werden.

Die Auswertung des PHQ-9 kann zum einen kategorial erfolgen und dient der Diagnosestellung einer „Major Depression“, wobei insgesamt fünf der neun abgefragten Symptome als mindestens mehr als der Hälfte der Tage angegeben werden müssen (229, 244). Bei der Auswertung des PHQ-9 kann aber auch der Summenwert interpretiert werden. Er dient der Bestimmung des Schweregrades der Depressivität und dient insbesondere der Verlaufsdagnostik sowie zur Beurteilung des Therapieeffektes. Der Skalenwert 1 bis 4 entspricht einer minimalen depressiven Symptomatik, der von 5 bis 9 einer milden depressiven Symptomatik, der von 10 bis 14 einer mittelgradigen depressiven Symptomatik sowie der zwischen 15 und 27 einer schweren depressiven Symptomatik. Der PHQ-9 weist für die Diagnose aller depressiven Störungen eine Sensitivität von 78 % (psychosomatische Patienten) beziehungsweise 75 % (medizinische Patienten) sowie eine Spezifität von 71 % beziehungsweise 90 % auf.

Der PHQ-9 Fragebogen wird von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) als Instrument zum Screening einer depressiven Störung, insbesondere einer unipolaren Depression empfohlen, da gerade das kurze Depressionsmodul mit nur neun Fragen eine hohe Erkennungsrate von depressiv erkrankten Menschen beweist. Der PHQ-9 Fragebogen orientiert sich an den DSM-V Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (APA) aus dem Jahr 2013.

Der Fragebogen lässt rasch die Anzahl der vorhandenen Symptome ablesen sowie die Schwere der Belastung an Hand eines nachvollziehbaren Scorings berechnen. Darüber hinaus lässt er sich zur Verlaufskontrolle einsetzen. Auf Grund der kurzen und schnellen Auswertung ist der PHQ-9 ein sehr ökonomisches Instrument zur Messung depressiver Symptomatik und auf Grund einer sehr hohen Sensitivität von 88% und Spezifität in gleicher Höhe ausführlich Inventaren durchaus nicht unterlegen. Er erleichtert die Diagnose einer schweren Depression, vermeidet zeitraubende unwirksame Behandlungen somatischer Beschwerden und führt zu einer zeitnahen Einleitung einer individuellen und spezifischen Therapie, wodurch sich eine Verschlechterung des Patientenzustandes frühzeitig erkennen und verhindern lässt.

4 Datenauswertung und statistische Analyse

Die Auswertung des vorliegenden Datenmaterials wurde unter der Hypothese vorgenommen, dass bereits Patienten im Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung eine verminderte psychische und physische Leistungsfähigkeit aufweisen mit signifikanten Unterschieden der überprüften Gesundheitsparameter im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv, bei denen diese Verdachtsdiagnose nicht besteht. Es sollte somit nachgewiesen werden, ob bereits bei einem möglichen Verdacht für das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankung, also vor Diagnosestellung, Unterschiede in der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit betroffener und nicht betroffener Probanden besteht.

Entsprechend der Fragestellung wurden Probanden mit einer bereits diagnostizierten entzündlich-rheumatischen Erkrankung von dieser Hypothesentestung ausgeschlossen. Als maßgeblicher klinischer bzw. laborchemischer Parameter für die Verdachtsdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung gilt in der vorliegenden Untersuchung das positive Ergebnis des C-reaktiven Proteins (CRP) in Form eines semiquantitativen Schnelltestes.

Im Einzelnen galt es statistisch zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den Messwerten der abhängigen Variablen „*Ergebnis des CRP-Schnelltestes positiv*“ und den Messwerten der folgenden unabhängigen Variablen besteht:

A) BMI, B) HPA Arbeitsindex, C) HPA Sportindex, D) HPA Freizeitindex, E) HPA Gesamtindex, F) PHQ-9, G) FFbH Summe, H) FFbH Score Kapazität, I) WHO-5 Summe.

Die durchgeführten Testungen wurden unter der Annahme durchgeführt, dass die Häufigkeiten der erwähnten abhängigen Variablen „*Ergebnis CRP-Schnelltest positiv*“ und der durch die abhängigen Variablen A) bis I) gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Die gesamte Stichprobe der vorliegenden Studie umfasste 853 Probanden, von denen 530 Probanden ein negatives Ergebnis des CRP-Schnelltestes aufwiesen. Letztlich konnte eine Stichprobenanzahl von 144 Probanden auf Grund vollständig erhobener Daten sowie eines vorliegenden positiven CRP-Schnelltest der statistischen Auswertung zugeführt werden; bei allen diesen 144 Probanden lag keine vordiagnostizierte entzündlich-rheumatische Erkrankung vor. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Häufigkeiten Ergebnis Schnelltest

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
negativ	530	78.635
positiv	144	21.365

Die Gesamtkohorte der Probanden teilte sich in 185 männliche und 651 weibliche Probanden auf, das heißt die relative Häufigkeit betrug 22 % männliche und 78 % weibliche Probanden. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Häufigkeiten Geschlecht Gesamtkohorte

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
männlich	185	22.129
weiblich	651	77.871

Die Zuordnung des erhöhten CRP-Wertes auf die Altersstruktur der Probanden mit positivem CRP-Test ist in der folgenden Grafik dargestellt. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Altersstruktur, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
18-19	2	1.408
20-24	1	0.704
25-29	1	0.704
30-34	2	1.408
35-39	2	1.408
40-44	5	3.521
45-49	10	7.042
50-54	15	10.563
55-59	14	9.859
60-64	19	13.38
65-69	23	16.197
70-74	14	9.859
75-79	18	12.676
80-84	13	9.155
85-89	3	2.113

Hierbei trat ein positives CRP-Ergebnis bei 26 männlichen sowie 116 weiblichen Probanden auf, was einer relativen Häufigkeit von 18.3 % der männlichen und 81.7 % der weiblichen Probanden entspricht. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Häufigkeiten Geschlecht, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
männlich	26	18.31
weiblich	116	81.69

Die Häufigkeit der Geschlechtsverteilung der Gruppe nicht positiver CRP-Probanden wies 18.9 relative Prozent männliche Probanden und 81.1 % weibliche Probanden auf. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Häufigkeiten Geschlecht, CRP negativ

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
männlich	99	18.929
weiblich	424	81.071

Der überwiegende Anteil der positiven Probanden besaß eine abgeschlossene Lehre beziehungsweise Ausbildung (67 % der positiven CRP-Tests). Keinen beruflichen Abschluss besaßen 12 % der Probanden, was einer relativen Häufigkeit von 9.4 % entspricht (somit fast jeder zehnte Proband). (Tabelle 6)

Tabelle 6: Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Abgeschlossene Lehre / Ausbildung	85	66.929
Anderer Abschluss	6	4.724
Fachschule	8	6.299
Kein beruflicher Abschluss	12	9.449
Noch in beruflicher Ausbildung	1	0.787
Universität / Fachhochschule	15	11.811

Eine abgeschlossene Lehre und Ausbildung wiesen in der Vergleichsgruppe 63 relative Prozent auf, wohingegen 7 % keinen beruflichen Abschluss nachweisen konnten. (Tabelle 7)

Tabelle 7: Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP negativ

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Abgeschlossene Lehre / Ausbildung	304	62.94
Anderer Abschluss	25	5.176
Fachschule	46	9.524
Kein beruflicher Abschluss	34	7.039
Noch in beruflicher Ausbildung	4	0.828
Universität / Fachhochschule	70	14.493

Bei den positiven Probanden handelt es sich um 126 Nichtraucher (88 %) gegenüber 17 Rauchern (12 %). (Tabelle 8)

Tabelle 8: Häufigkeiten Raucher, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Ja	17	11.888
Nein	126	88.112

Die Häufigkeit der Raucher betrug in der Vergleichsgruppe 11.7 % gegenüber Nichtrauchern von 88.3 %. (Tabelle 9)

Tabelle 9: Häufigkeiten Raucher, CRP negativ

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Ja	60	11.538
Nein	460	88.462

In der positiven Testgruppe wiesen 103 Probanden (72 %) Übergewicht gegenüber 41 normgewichtigen Probanden (28 %) auf. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Häufigkeiten Übergewicht, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Ja	103	71.528
Nein	41	28.472

Entsprechend der Vergleichsgruppe der Gesamtkohorte waren in dieser 62 % übergewichtig gegenüber 38 % normgewichtigen Probanden. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Häufigkeiten Übergewicht, CRP negativ

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
Ja	330	62.264
Nein	200	37.736

In Kapitel 5 sind die statistischen Momente der beiden Testgruppen für die einzelnen Faktoren und Ausprägungen in tabellarischer Form sowie in Form von Histogrammen im Vergleich dargestellt (siehe unten, Kapitel 5.)

4.1 Interferenzstatistik

Die Hypothesen wurden in Anlehnung an die Fragestellung formuliert. Die Formulierung der Hypothesen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit auf den statistisch relevanten Inhalt ausgerichtet worden:

Hypothese 1: Es gibt einen Zusammenhang zwischen den Messwerten der Variable Ergebnis Schnelltest und den Messwerten der Variablen Geschlecht, Alter, Berufsabschluss, Raucher, BMI, Summe Prescreen, Intensität Arbeiten, HPA Arbeitsindex, HPA Sportindex, HPA Freizeitindex, PHQ-9 auf 100, FFbH Summe, FFbH Score Kapazität, WHO-5 Summe.

Das vorliegende Datenmaterial wurde entsprechend der vorformulierten Hypothese im Rahmen der Interferenzstatistik einer logistischen Regressionsanalyse zugeführt, um zu überprüfen, ob die unabhängigen Variablen die abhängige Variable beeinflussen. Die abhängige Variable stellte hierbei die binär codierte Variable *Ergebnis Schnelltest* dar. Ferner wurde berechnet wie stark der Zusammenhang zwischen diesen Variablen war.

Grundsätzlich konnten nur Variablen in das Modell aufgenommen werden, für die sich eine Wirkung auf die abhängige Variable im Sinne einer unabhängigen Variablen theoretisch begründen ließ. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass die unabhängigen Variablen untereinander nicht (hoch) korreliert sind. Für jede durch kategoriale Prädiktoren (unabhängige Variablen) gebildete Gruppe wurde eine Gruppengröße von $n \geq 25$ angenommen.

Die Variablenselektion erfolgte im Rahmen der Rückwärts-Selektion auf Grundlage des AIC (Akaike Information Criterion). Hierbei wurden Schritt für Schritt Variablen aus dem Modell entfernt und geprüft, ob sich die Modellgüte durch erneutes Hinzufügen der Variable verbesserte. Die Bedingungen zur Gruppengröße wurden teilweise verletzt (Variable *Alter*, Gruppe 13, $n=6$, Variable *Alter*, Gruppe 1, $n=6$, Variable *Alter*, Gruppe 4, $n=18$, Variable *Alter*, Gruppe 3, $n=8$, Variable *Alter*, Gruppe 2, $n=12$, Variable *Alter*, Gruppe 12, $n=24$, Variable *Berufsabschluss*, Gruppe 2, $n=19$, Variable *Berufsabschluss*, Gruppe 5, $n=1$). Aufgrund der Beschaffenheit der Stichprobe (Umfang, Verteilung) wurden die betroffenen Variablen jedoch in das Ausgangsmodell vor Selektion mit aufgenommen.

Es erfolgte die Prüfung auf Multikollinearität anhand der VIF-Werte (variance influence factor/ Varianzinflationsfaktor), um zu überprüfen wie stark die Prädiktoren (unabhängigen Variablen) in Zusammenhang stehen. Für Variablen mit Werten über 5 wurde die Multikollinearität angenommen. Diese wurden aus dem Regressionsmodell ausgeschlossen.

Es ergaben sich folgenden Werte im Rahmen der Prüfung von Multikollinearität:

Tabelle 12: Prüfung auf Multikollinearität Hypothese 1

Variable	VIF
Geschlecht	1.08
Alter	1.358
Berufsabschluss	1.097
Raucher	1.147
BMI	1.135
SummePrescreen	1.331
IntensittArbeiten	1.446
HPAArbeitsindex	1.504
HPASportindex	1.247
HPAFreizeitindex	1.34
PHQ9auf100	1.861
FFbHSumme	47.661
FFbHScoreKapazitt	48.271
WHO5Summe	1.839

Vor Durchführung der Variablenselektion ergab sich folgendes Modell (AIC = 422.443):

Tabelle 13: Modell vor Durchführung der Variablenselektion Hypothese 1

Variable	Estimate	Std. Error	z-Wert	p-Wert
Geschlecht	0.12	0.336	0.357	0.721
Alter	0.164	0.057	2.854	0.004
Berufsabschluss	0.033	0.074	0.438	0.661
Raucher	-0.682	0.407	-1.673	0.094
BMI	0.084	0.023	3.616	< 0.001
SummePrescreen	-0.03	0.035	-0.855	0.392
IntensittArbeiten	0.191	0.115	1.666	0.096
HPAArbeitsindex	-0.093	0.166	-0.564	0.573
HPASportindex	-0.278	0.172	-1.615	0.106
HPAFreizeitindex	0.217	0.185	1.174	0.24
PHQ9auf100	0.023	0.03	0.76	0.447
WHO5Summe	-0.009	0.027	-0.323	0.747

Nach Durchführung der Variablenselektion ergab sich folgendes Modell (AIC = 411.718):

Tabelle 14: Modell nach Durchführung der Variablenselektion Hypothese 1

Variable	Estimate	Std. Error	z-Wert	p-Wert
Alter	0.13	0.052	2.477	0.013
Raucher	-0.655	0.393	-1.666	0.096
BMI	0.08	0.022	3.661	< 0.001

Der Anteil aufgeklärter Varianz liegt bei R-Quadrat (Nagelkerke) = 0.075, dies entspricht einer Effektstärke von 0.284 (ab 0.10=schwach, ab 0.25=mittel, ab 0.40=stark).

Es gibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Alter und dem CRP-Schnelltestergebnis mit $p = 0.013$ sowie zwischen den Variablen BMI und dem CRP-Schnelltestergebnis mit $p < 0.001$.

Hypothese 2: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Geschlecht* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Geschlecht* und *Ergebnis Schnelltest*.

Zur Prüfung der Hypothese eignete sich eine Häufigkeitsanalyse im Sinne eines χ^2 -Tests. Sofern nicht alle Felder eine Besetzungszahl von mindestens 5 hatten (Zellhäufigkeit <5) lieferte der χ^2 -Test keine validen Ergebnisse. In diesem Fall bat Fishers exakter Test eine an diese Bedingung angepasste Alternative. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 15: Häufigkeiten *Geschlecht* und *Ergebnis Schnelltest*

	männlich	weiblich
negativ	82	339
positiv	21	84

Der durchgeführte χ^2 -Test wird mit $\chi^2(1) = 0, p = 1$ nicht signifikant.

Es ergaben sich folgende Chancenverhältnisse: positiv: *OddsRatio* = 0.963,

$p = 0.904$.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen *Ergebnis Schnelltest* und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Geschlecht*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

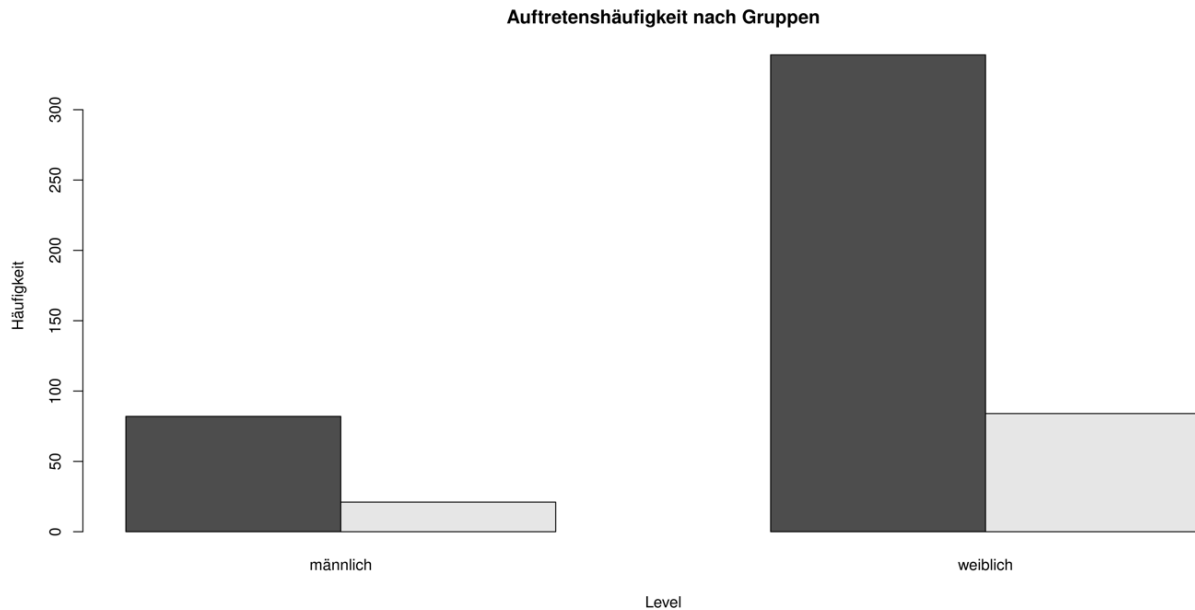


Abbildung 2: Ausretenshäufigkeit nach Gruppen Geschlecht und Ergebnis Schnelltest
 Legende: schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 3: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Alter* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Alter* und *Ergebnis Schnelltest*.

Die Betrachtung erfolgte wieder im Wege einer Häufigkeitsanalyse. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 16: Häufigkeiten Alter und Ergebnis Schnelltest

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
negativ	5	14	9	14	33	69	64	58	64	32	30	20	4
positiv	1	2	2	5	6	11	11	15	14	10	13	9	3

Legende: a=25-29, b=30-34, c=35-39, d=40-44, e=45-49, f=50-54, g=55-59, h=60-64, i=65-69, j=70-74, k=75-79, l=80-84, m=85-89.

Der durchgeführte χ^2 -Test wurde mit $\chi^2(12) = 12.932$, $p = 0.374$ nicht signifikant. Da die Zellenhäufigkeiten teilweise unter 5 lagen, wurde ergänzend Fishers exakter Test gerechnet und der p-Wert entsprechend korrigiert. Der durchgeführte Test wurde mit $p = 0.336$ nicht signifikant.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen *Ergebnis Schnelltest* und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Alter*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

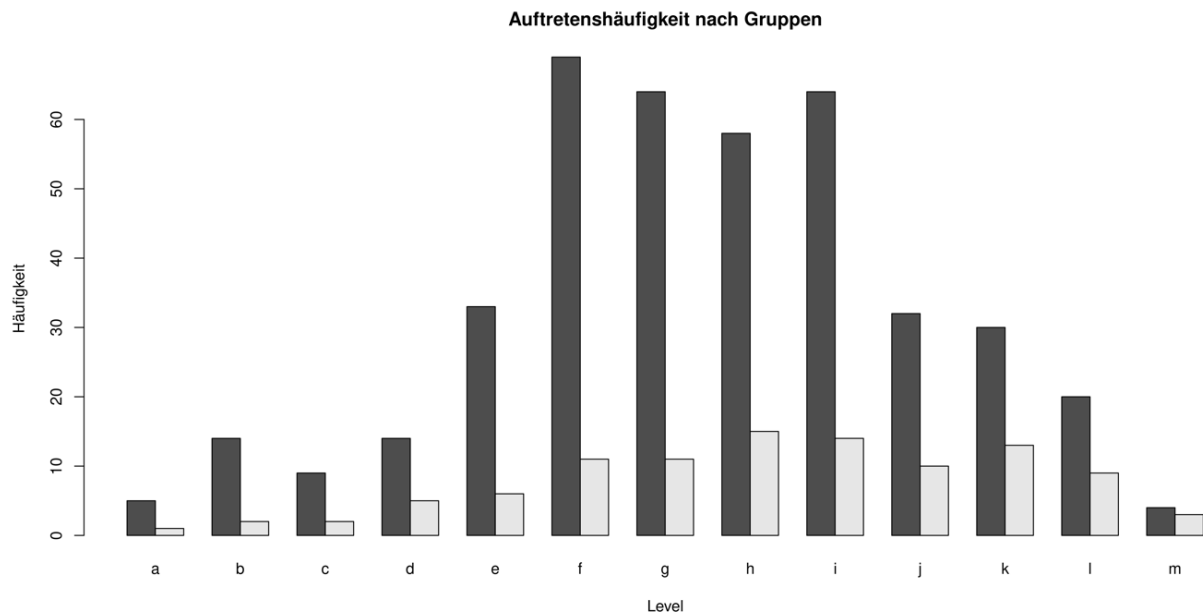


Abbildung 3: Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Alter und Ergebnis Schnelltest
 Legende: a=25-29, b=30-34, c=35-39, d=40-44, e=45-49, f=50-54, g=55-59, h=60-64, i=65-69, j=70-74, k=75-79, l=80-84, m=85-89.
 Schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; Grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 4: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Berufsabschluss* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Berufsabschluss* und *Ergebnis Schnelltest*.

Die Betrachtung erfolgte wieder im Wege einer Häufigkeitsanalyse. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 17: Häufigkeiten Berufsabschluss und Ergebnis Schnelltest

	a	b	c	d	e	f
negativ	244	21	38	24	2	56
positiv	68	1	4	8	1	14

Der durchgeführte χ^2 -Test wurde mit $\chi^2(5) = 7.638$, $p = 0.177$ nicht signifikant. Da die Zellhäufigkeiten teilweise unter 5 lagen, wurde ergänzend Fishers exakter Test gerechnet und der p-Wert entsprechend korrigiert. Der durchgeführte Test wird mit $p = 0.119$ nicht signifikant.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen Ergebnis Schnelltest und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Berufsabschluss*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

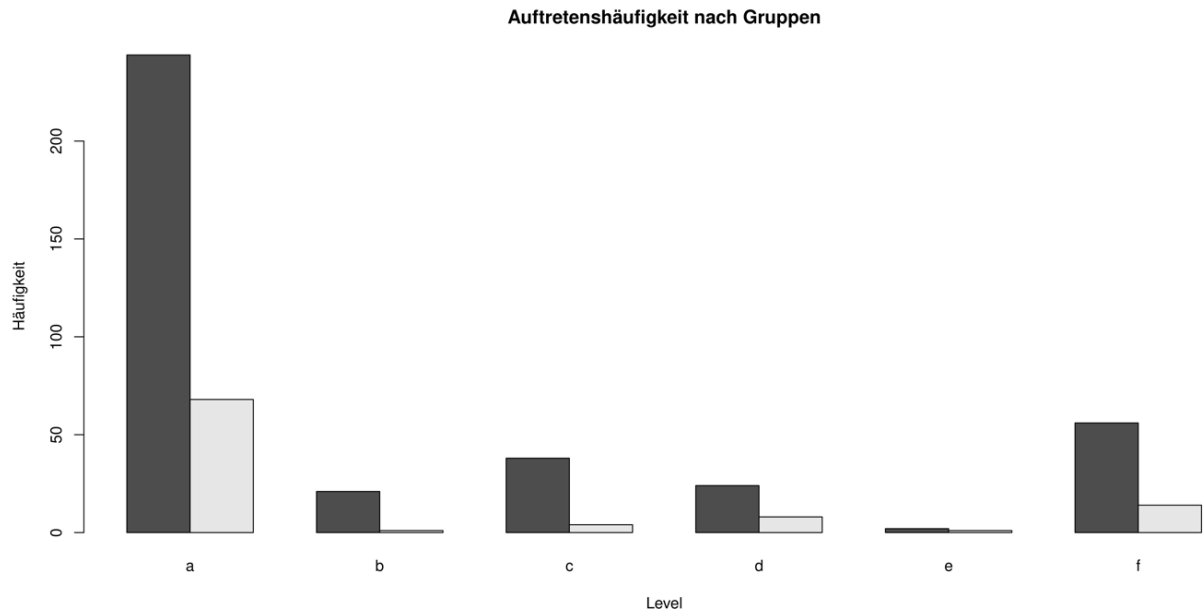


Abbildung 4: Auftretenshäufigkeiten nach Gruppen *Berufsabschluss* und *Ergebnis Schnelltest*
 Legende: a= Abgeschlossene Lehre / Ausbildung, b=Anderer Abschluss, c=Fachschule, d= Kein beruflicher Abschluss, e= Noch in beruflicher Ausbildung, f= Universität / Fachhochschule
 Schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; Grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 5: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Raucher* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Raucher* und *Ergebnis Schnelltest*.

Die Betrachtung erfolgte wieder im Wege einer Häufigkeitsanalyse. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 18: Häufigkeiten *Raucher* und *Ergebnis Schnelltest*

	Ja	Nein
negativ	44	372
positiv	13	93

Der durchgeführte χ^2 -Test wird mit $\chi^2(1) = 0.104$, $p = 0.747$ nicht signifikant.

Es ergaben sich folgende Chancenverhältnisse: positiv: *OddsRatio* = 0.84, $p = 0.619$.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen Ergebnis Schnelltest und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Raucher*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

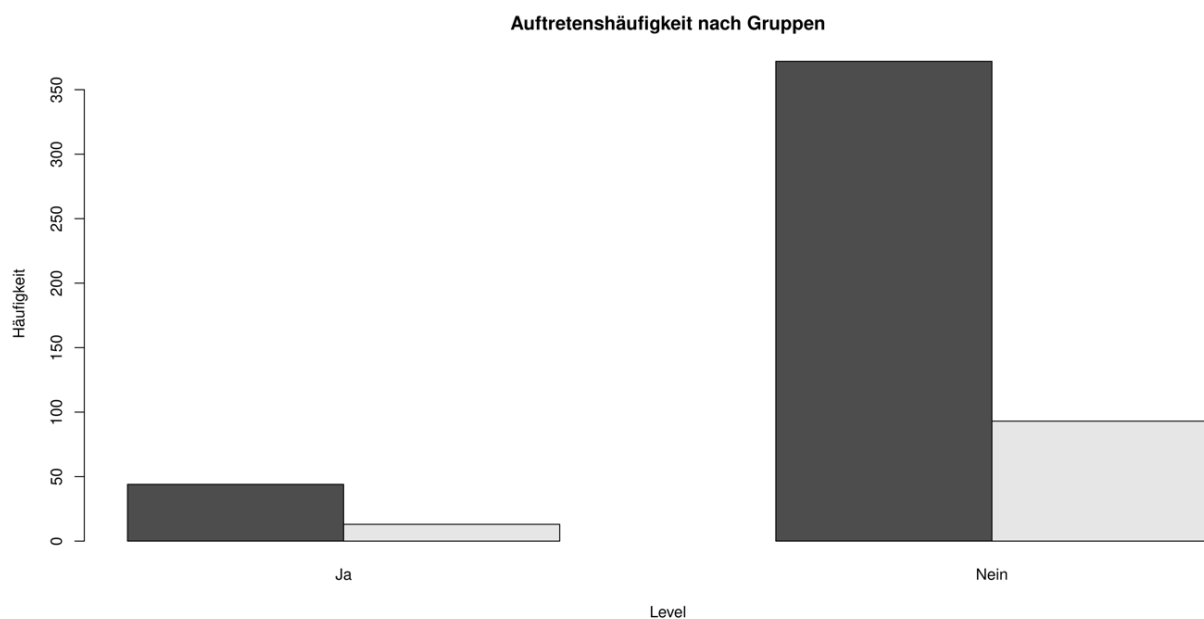


Abbildung 5: *Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Raucher und Ergebnis Schnelltest*
Legende: Schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; Grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 6: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Übergewicht* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Übergewicht* und *Ergebnis Schnelltest*.

Die Betrachtung erfolgte wieder im Wege einer Häufigkeitsanalyse. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 19: Häufigkeiten *Übergewicht* und *Ergebnis Schnelltest*

	Ja	Nein
negativ	266	160
positiv	74	33

Der durchgeführte χ^2 -Test wurde mit $\chi^2(1) = 1.393$, $p = 0.238$ nicht signifikant.

Es ergaben sich folgende Chancenverhältnisse: positiv: *OddsRatio* = 0.743, $p = 0.196$.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen *Ergebnis Schnelltest* und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Übergewicht*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

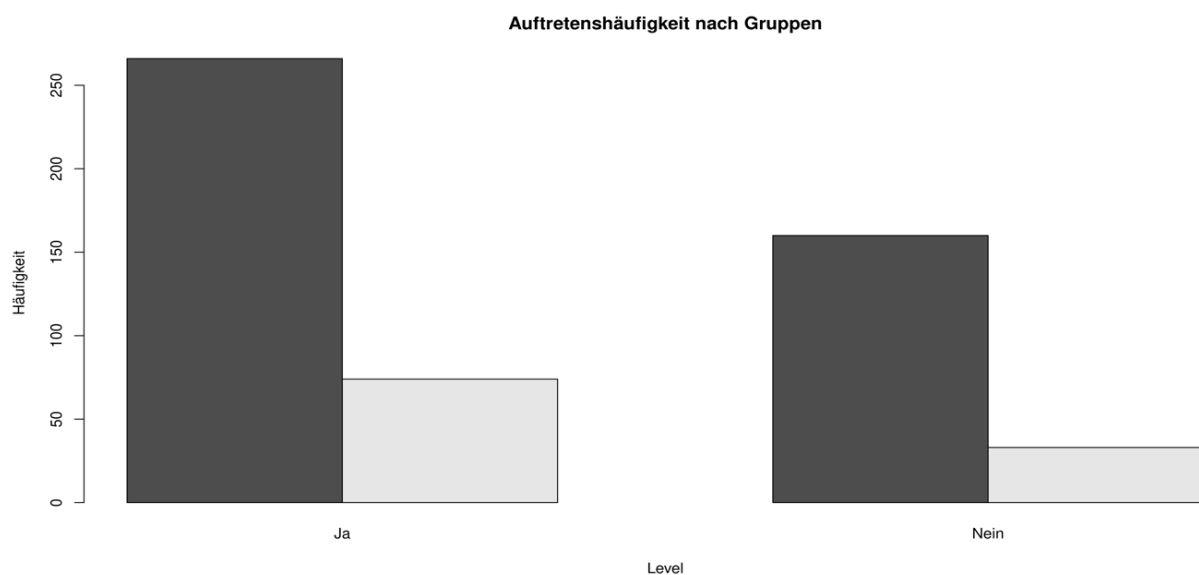


Abbildung 6: *Auftrittshäufigkeit nach Gruppen Übergewicht und Ergebnis Schnelltest*
 Legende: Schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; Grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 7: Es wird angenommen, dass die Häufigkeiten der Variable *Ergebnis Schnelltest* hinsichtlich der durch die Variable *Intensität Arbeiten* gebildeten Gruppen nicht statistisch unabhängig sind.

Betrachtet wurden die Häufigkeiten der Variablen *Intensität Arbeiten* und *Ergebnis Schnelltest*.

Die Betrachtung erfolgte wieder im Wege einer Häufigkeitsanalyse. Es ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 20: Häufigkeiten Intensität Arbeiten und Ergebnis Schnelltest

	1	3	5
negativ	311	59	30
positiv	70	19	8

Der durchgeführte χ^2 -Test wird mit $\chi^2(2) = 1.539$, $p = 0.463$ nicht signifikant.

Die H_0 konnte damit nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden: Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Variablen *Ergebnis Schnelltest* und den gebildeten Gruppen hinsichtlich der Variable *Intensität Arbeiten*.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

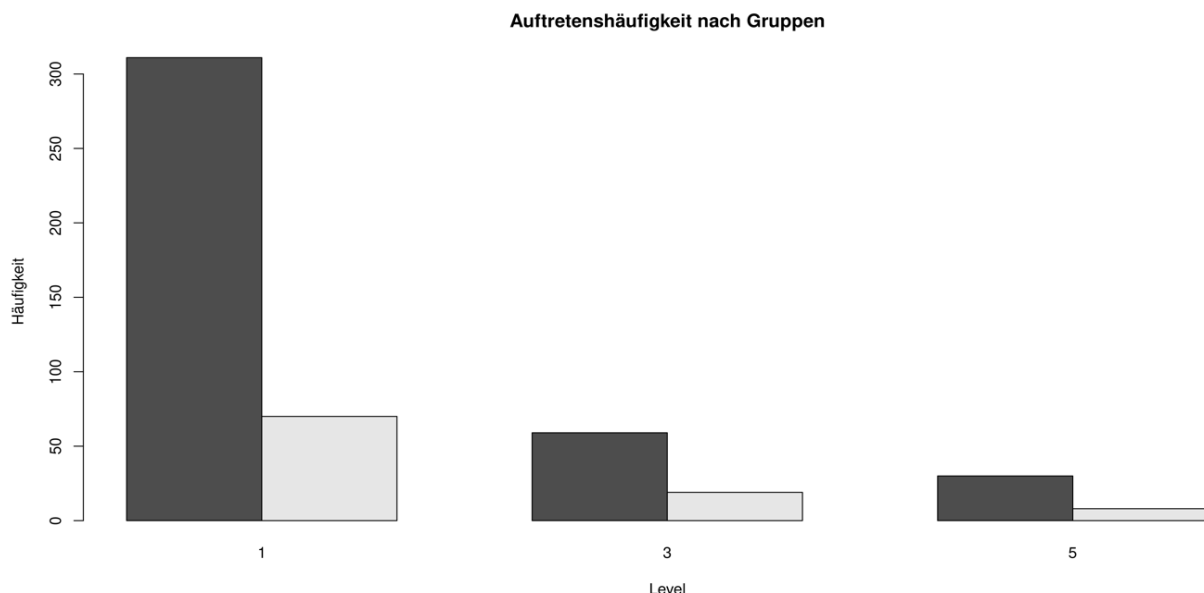


Abbildung 7: Auftretenshäufigkeit nach Gruppen Intensität Arbeiten und Ergebnis Schnelltest
 Legende: Schwarz – Negativer CRP-Schnelltest; Grau – Positiver CRP-Schnelltest

Hypothese 8: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *BMI*.

Für die Testung der Hypothese kam grundsätzlich der t-Test für zwei unabhängige Stichproben in Betracht. Voraussetzung zur Anwendung dieses Verfahrens waren eine quantitative abhängige Variable, Unabhängigkeit der zwei Stichproben, Normalverteilung, unbekannte Populationsvarianz sowie Varianzhomogenität der Stichproben.

Aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes konnte davon ausgegangen werden, dass die Prüfgröße einer t-Verteilung folgte, sofern $n > 30$. Für moderat schiefe Populationsverteilungen wird eine Stichprobengröße von mindestens 50 empfohlen. Bei sehr schiefen Verteilungen wird eine Stichprobengröße von mindestens 80 empfohlen. Die Stichprobengrößen betragen hier $n = 420$ bzw. $n = 105$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität liegt mit $F(1.523) = 7.974$, $p = 0.005$ nicht vor.

Bei fehlender Varianzhomogenität bietet der Welch-Test eine an diese Bedingung angepasste Alternative. Im durchgeführten Test (mit Welch-Korrektur) wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 134) = -2.689$, $p = 0.008$ signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (27.18, 29.031).

Die (hypothetische) Effektstärke betrug $d = 0.317$ und ist damit als klein einzuschätzen.

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das gefundene Ergebnis:

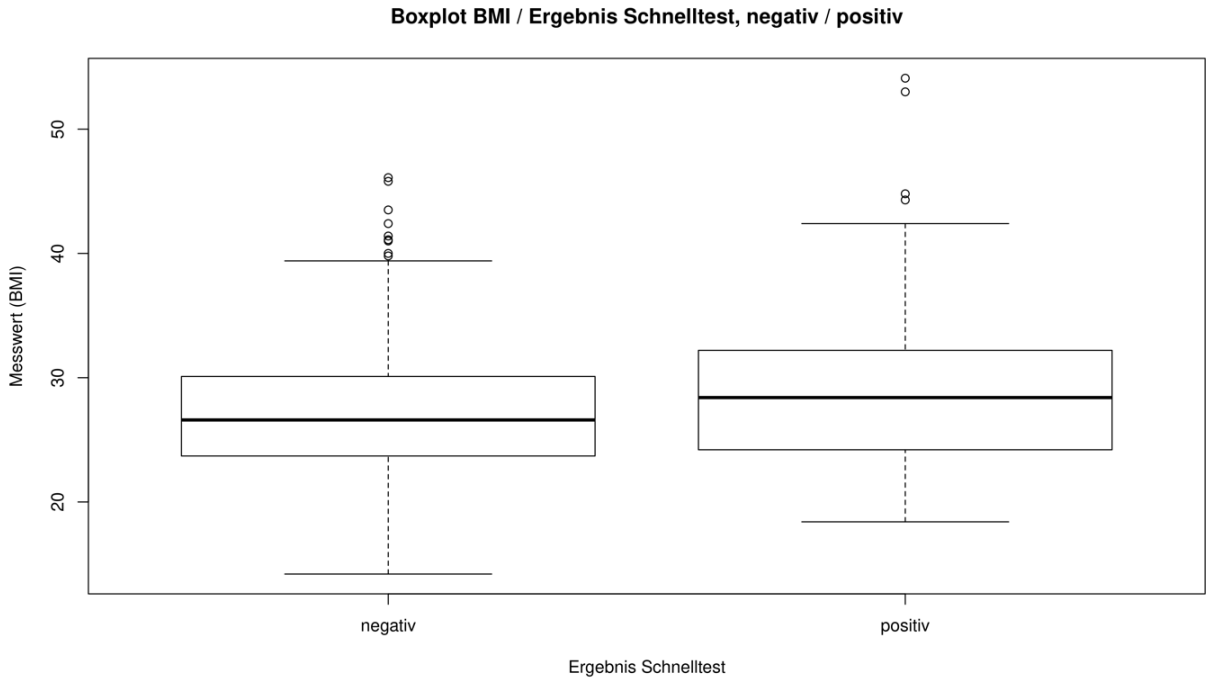


Abbildung 8: *Boxplot BMI / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv*

Hypothese 9: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *Summe Prescreen*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.521) = 2.476$, $p = 0.116$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 530) = 0.581$, $p = 0.561$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen $(30.521, 30.271)$.

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

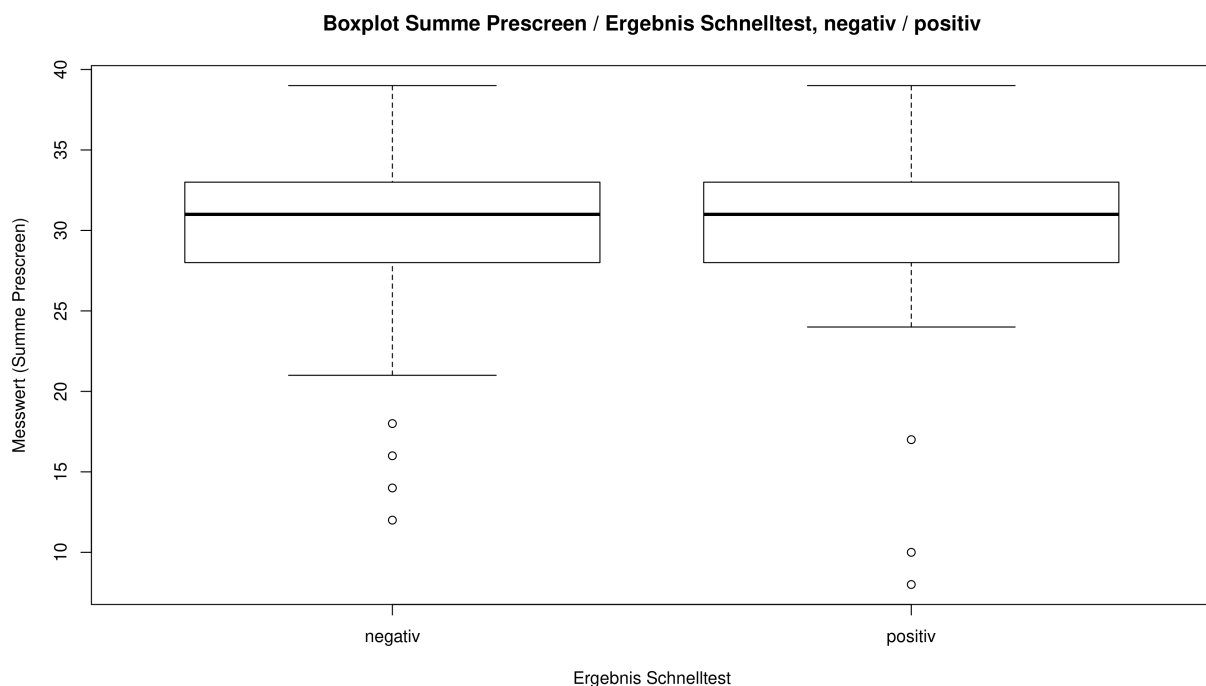


Abbildung 9: *Boxplot Summe Prescreen / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv*

Hypothese 10: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *Intensität Arbeiten*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 400$ bzw. $n = 97$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.495) = 1.866, p = 0.173$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 494) = -0.923, p = 0.357$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (1.595, 1.722).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

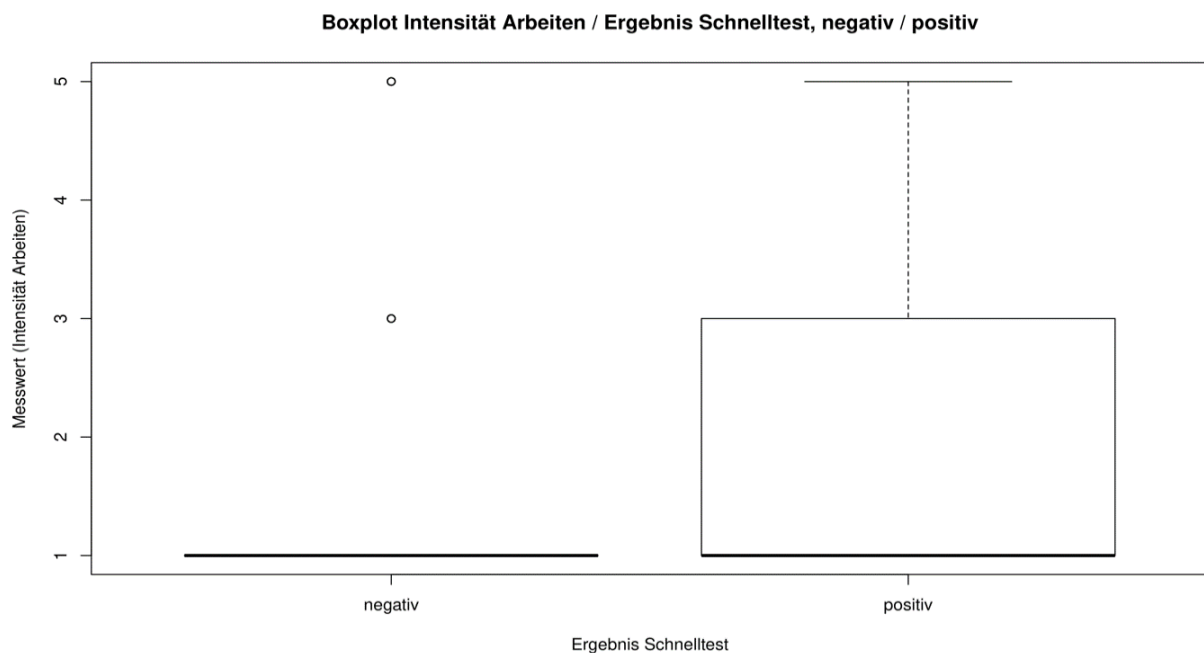


Abbildung 10: *Boxplot Intensität Arbeiten / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv*

Hypothese 11: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *HPA Arbeitsindex*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.531) = 7.095$, $p = 0.008$ nicht vor.

Im durchgeführten Test (mit Welch-Korrektur) wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 145) = 0.861$, $p = 0.39$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (2.674, 2.579).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

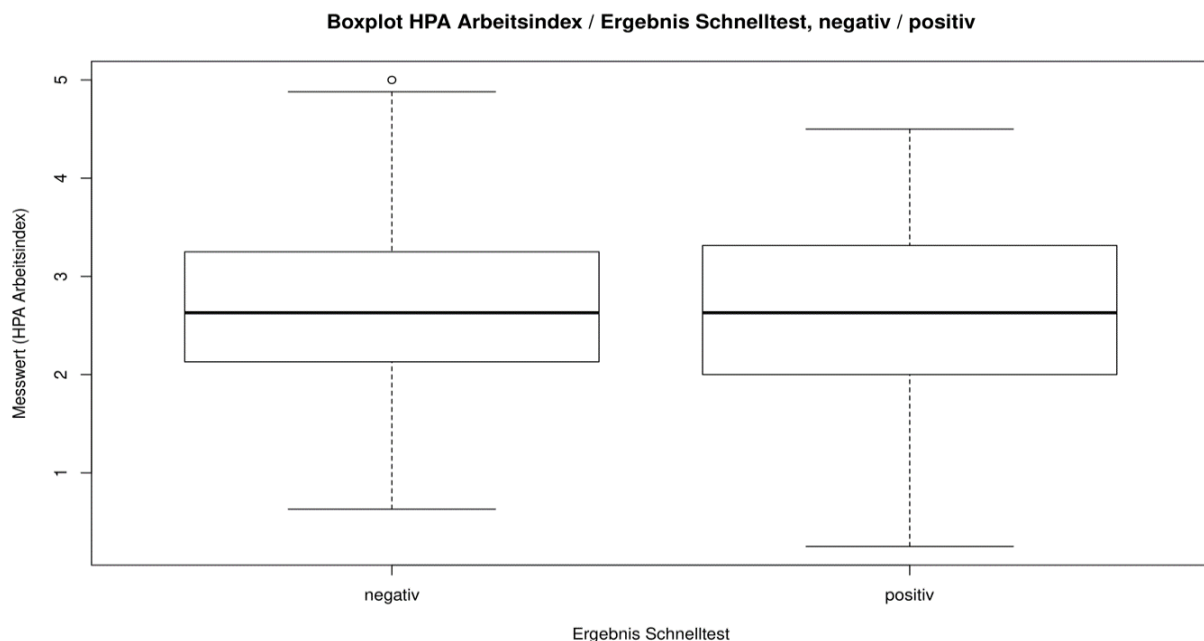


Abbildung 11: Boxplot HPA Arbeitsindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 12: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *HPA Sportindex*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben bereits beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.531) = 1.71, p = 0.191$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 530) = 1.799, p = 0.073$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (2.406, 2.241).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

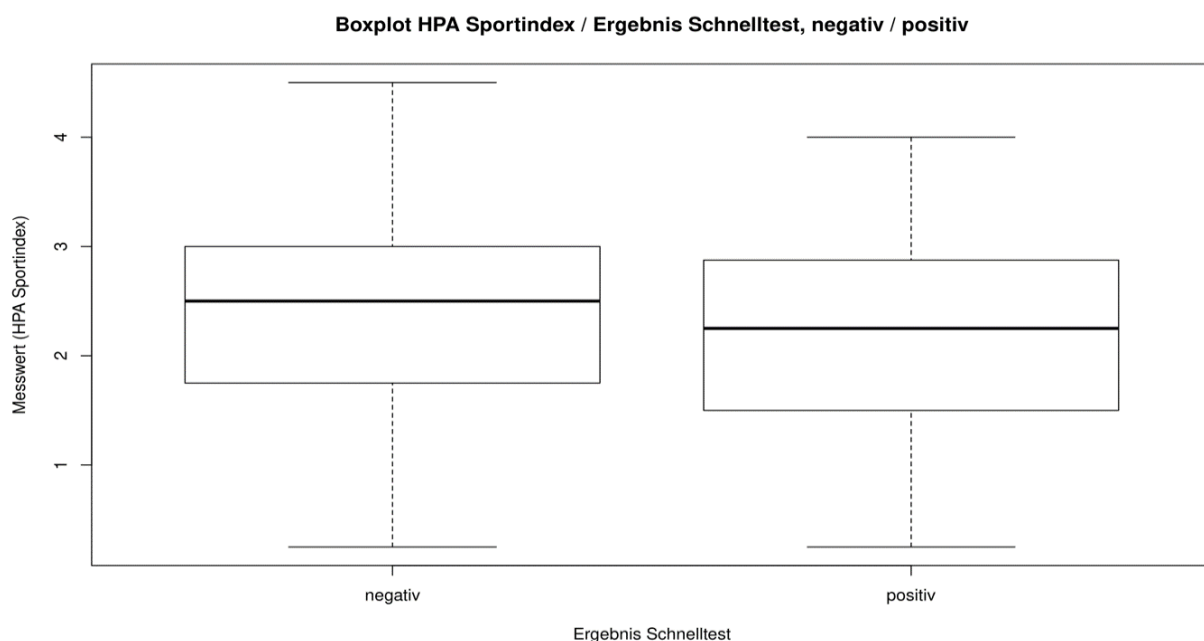


Abbildung 12: Boxplot HPA Sportindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 13: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *HPA Freizeitindex*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben bereits beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.531) = 6.037$, $p = 0.014$ nicht vor.

Im durchgeführten Test (mit Welch-Korrektur) wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 145) = 0.409$, $p = 0.683$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (3.1, 3.061).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

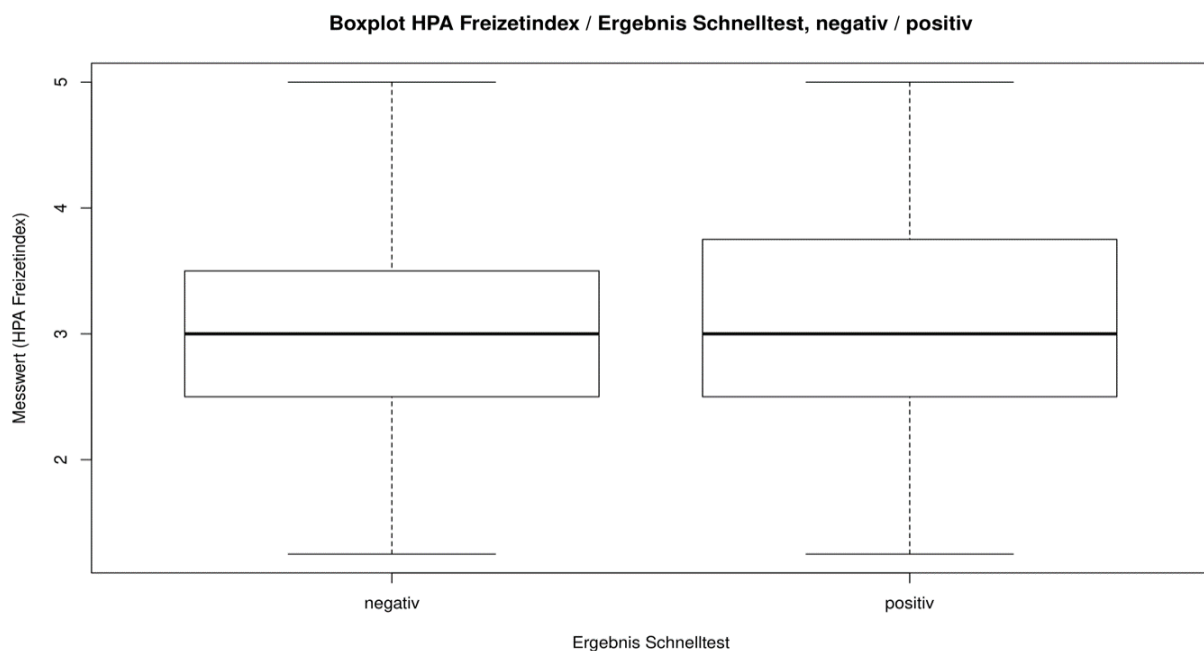


Abbildung 13: Boxplot HPA Freizeitindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 14: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *HPA Gesamtindex*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.531) = 3.518, p = 0.061$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 530) = 1.551, p = 0.122$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (8.18, 7.881).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

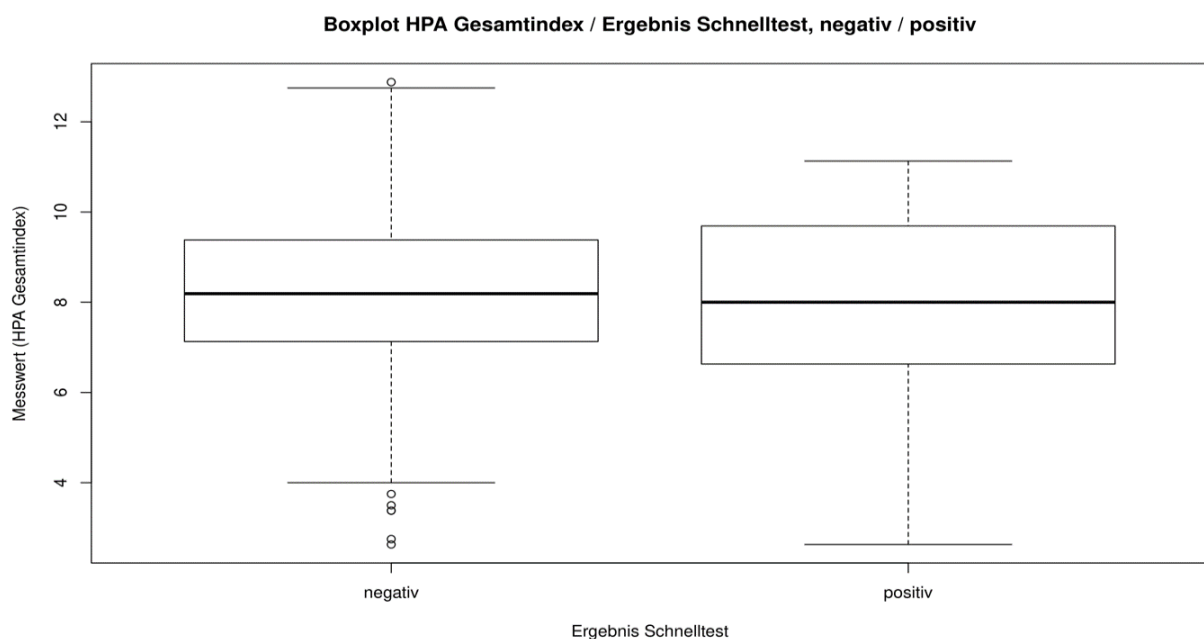


Abbildung 14: Boxplot HPA Gesamtindex / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 15: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *PHQ-9 auf 100*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.531) = 3.092$, $p = 0.079$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 530) = 1.094$, $p = 0.275$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (16.261, 15.579).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

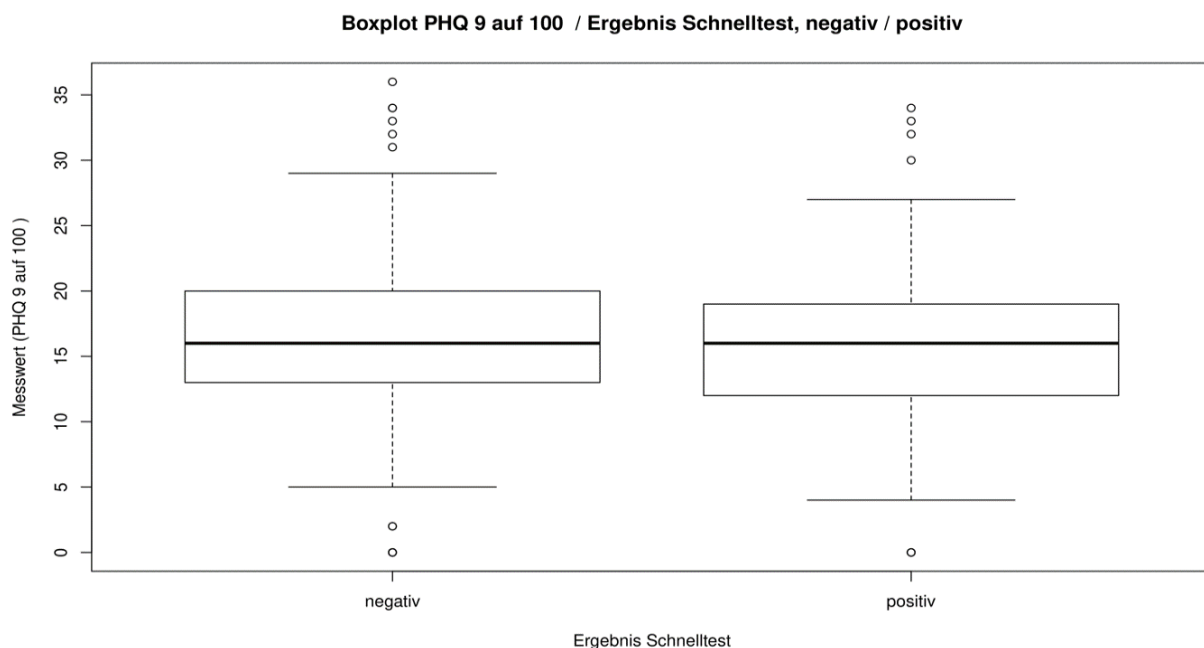


Abbildung 15: Boxplot PHQ-9 auf 100 / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 16: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *FFbH Summe*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1,531) = 10.549$, $p = 0.001$ nicht vor.

Im durchgeführten Test (mit Welch-Korrektur) wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 133) = 3.063$, $p = 0.003$ signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (28.333, 24.981).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

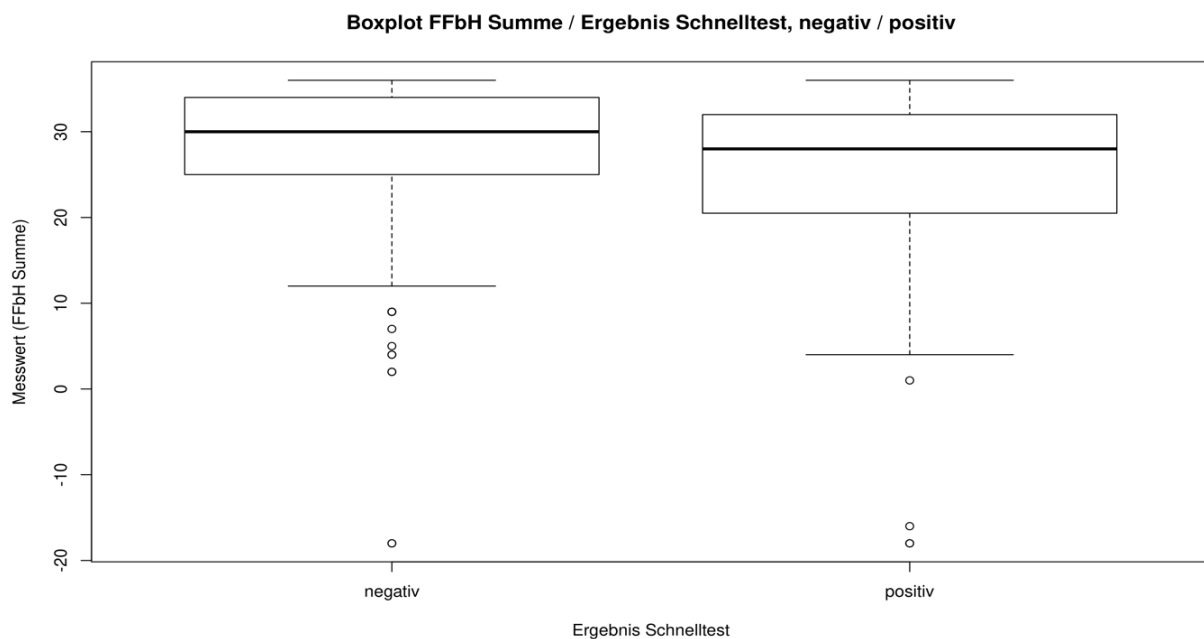


Abbildung 16: Boxplot FFbH Summe / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 17: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *FFbH Score Kapazität*.

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1.527) = 10.419$, $p = 0.001$ nicht vor.

Im durchgeführten Test (mit Welch-Korrektur) wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95;105) = 1.678$, $p = 0.096$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (80.894, 66.405).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

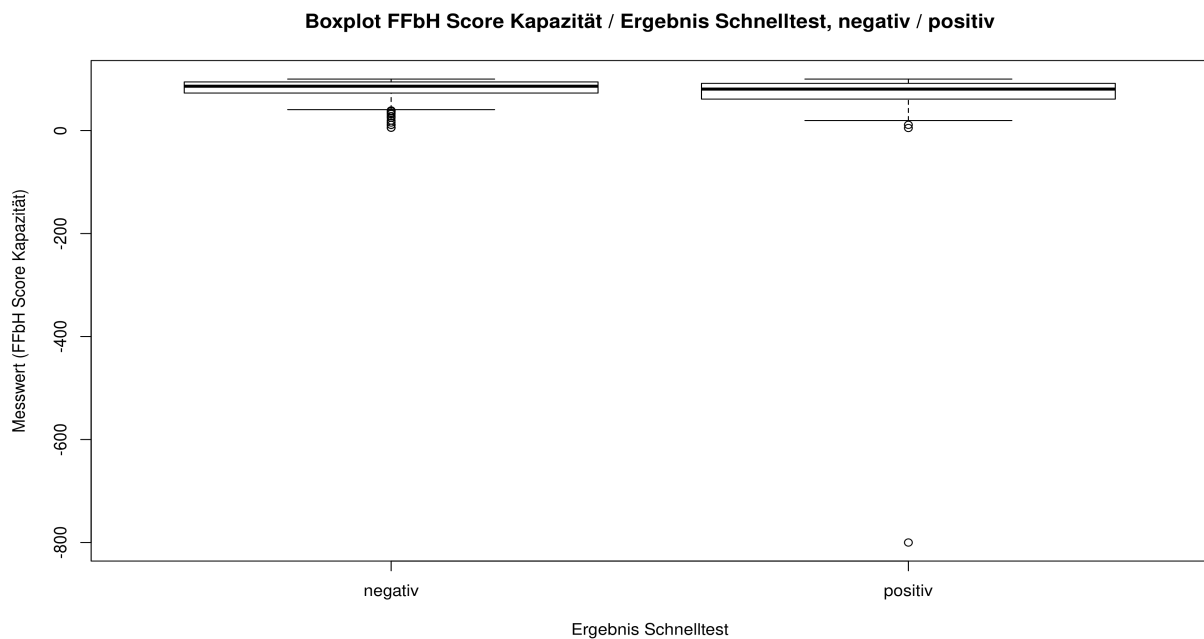


Abbildung 17: Boxplot FFbH Score Kapazität / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Hypothese 18: Es gibt einen Unterschied zwischen den durch die Variable *Ergebnis Schnelltest* definierten Gruppen hinsichtlich der Variable *WHO-5 Summe*

Zur Testung der Hypothese wäre wieder grundsätzlich der t-Test geeignet. Die Voraussetzungen wurden wie oben beschrieben geprüft. Die Stichprobengrößen betragen $n = 426$ bzw. $n = 107$.

Es wurde eine ungerichtete Hypothese geprüft (zweiseitige Testung).

Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wurde der Levene-Test durchgeführt. Varianzhomogenität lag mit $F(1,531) = 1.771, p = 0.184$ vor.

Im durchgeführten Test wurde der Gruppenunterschied mit $t(0.95, 530) = 0.928, p = 0.354$ nicht signifikant. Die arithmetischen Mittel betragen (15.852, 15.215).

Die H_0 konnte vor diesem Hintergrund nicht zugunsten der formulierten Hypothese abgelehnt werden.

Die folgende Grafik verdeutlicht das Ergebnis:

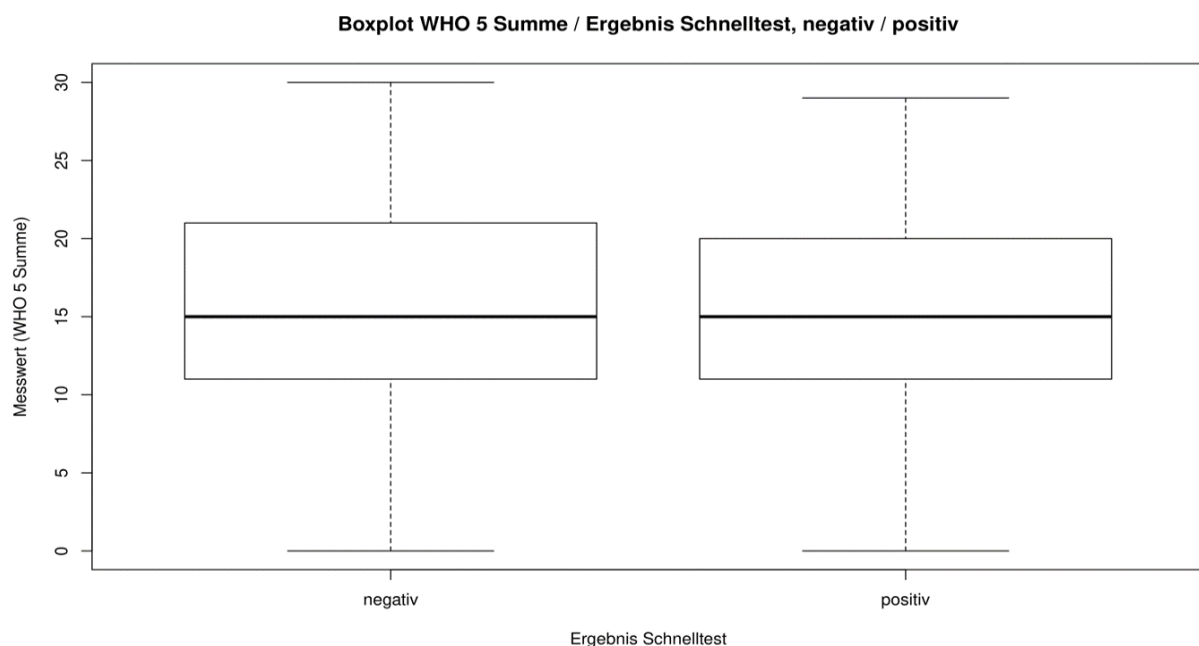


Abbildung 18: Boxplot WHO-5 Summe / Ergebnis Schnelltest, negativ / positiv

Auf Grund der dargelegten statistischen Auswertungen bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit positivem CRP-Schnelltest (unabhängige Variable mit binärer Codierung) und der CRP-negativen Vergleichsgruppe hinsichtlich der abhängigen Variablen: *Übergewicht* bzw. erhöhter *BMI* und *FFbH Summe*.

Das heißt, dass sich die Probanden im Frühstadium einer chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankung bereits signifikant hinsichtlich der genannten Parameter von Probanden

unterscheiden, bei denen auf Grund eines negativen CRP-Schnelltestes wie auch negativer Daten des Vorscreenings die Verdachtsdiagnose für das Vorliegen einer chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankung nicht erhärten lässt.

5 Auswertung und Interpretation der Testergebnisse der unabhängigen Variablen der Testgruppe mit einem positivem CRP-Schnelltestergebnis im Vergleich zu der Testgruppe mit negativem CRP-Schnelltestergebnis

Variable *Geschlecht*

Insgesamt betrug die Anzahl der Teilnehmer an der vorliegenden Studie 853 Probanden, aufgeteilt in 651 Frauen und 185 Männer (fehlende Werte: 17) (Abbildung 19).

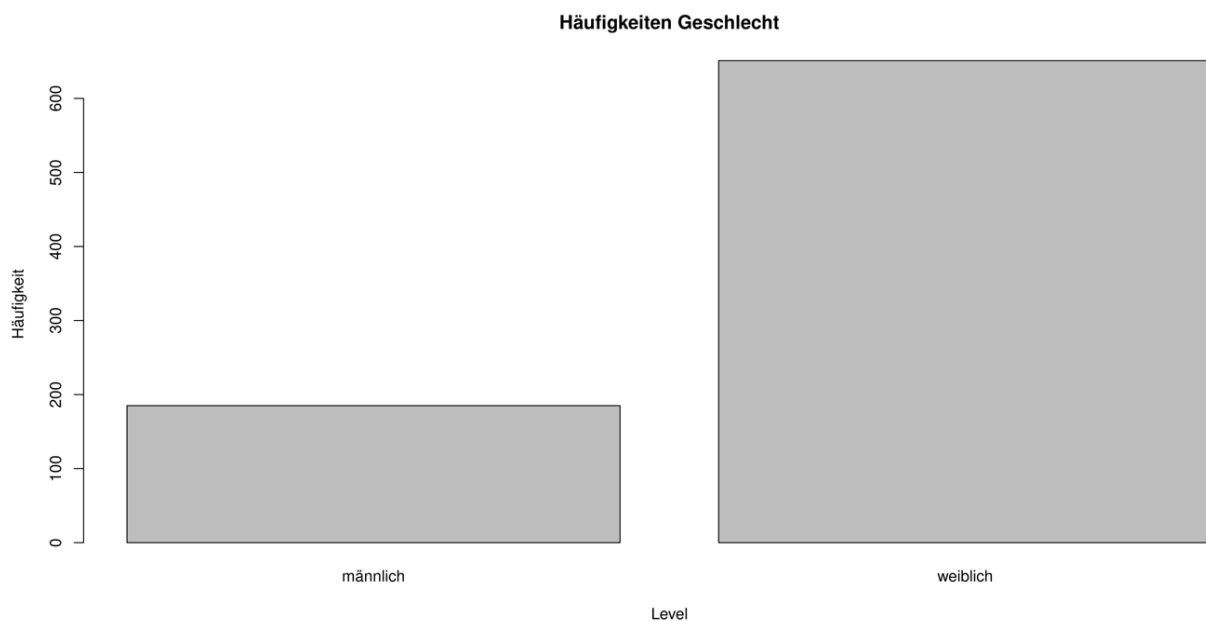


Abbildung 19: Häufigkeiten Geschlecht Gesamtkohorte

Die Testgruppe mit negativem CRP-Schnelltest umfasste eine Anzahl von 530 Probanden (Ausschluss 7 Probanden), von denen 99 männlich und 424 weiblich waren (Abbildung 20). Im Vergleich hierzu waren in der CRP positiven-Testgruppe von 144 Probanden (Ausschluss 2 Probanden) 26 männlich und 116 weiblich (Abbildung 21).

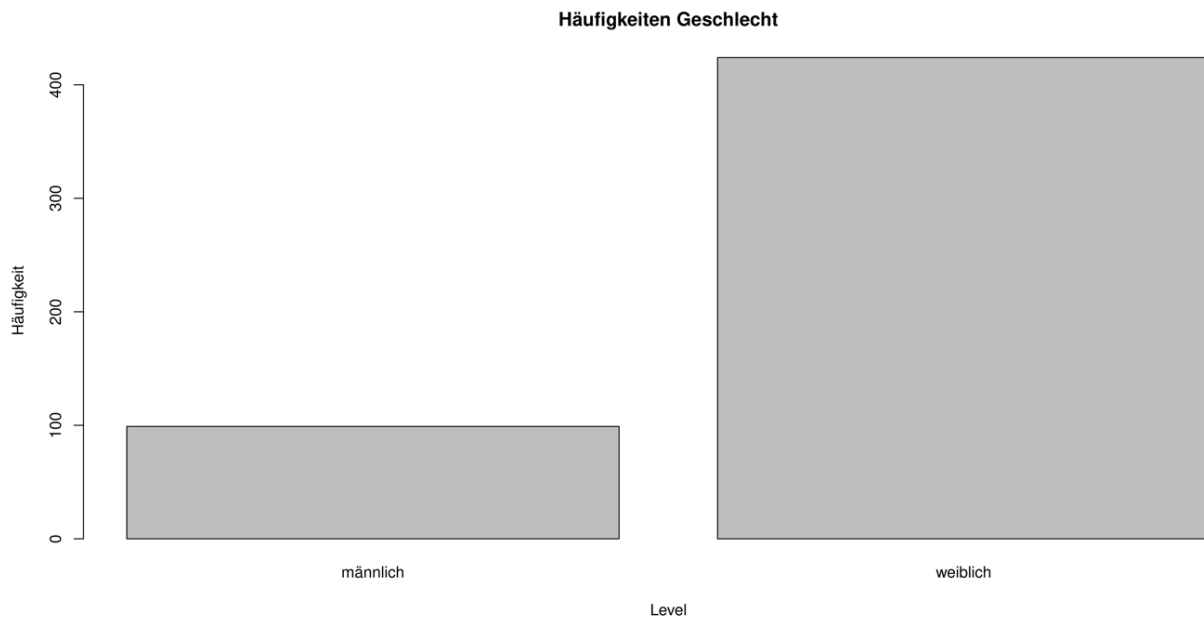


Abbildung 20: Häufigkeiten Geschlecht, CRP negativ

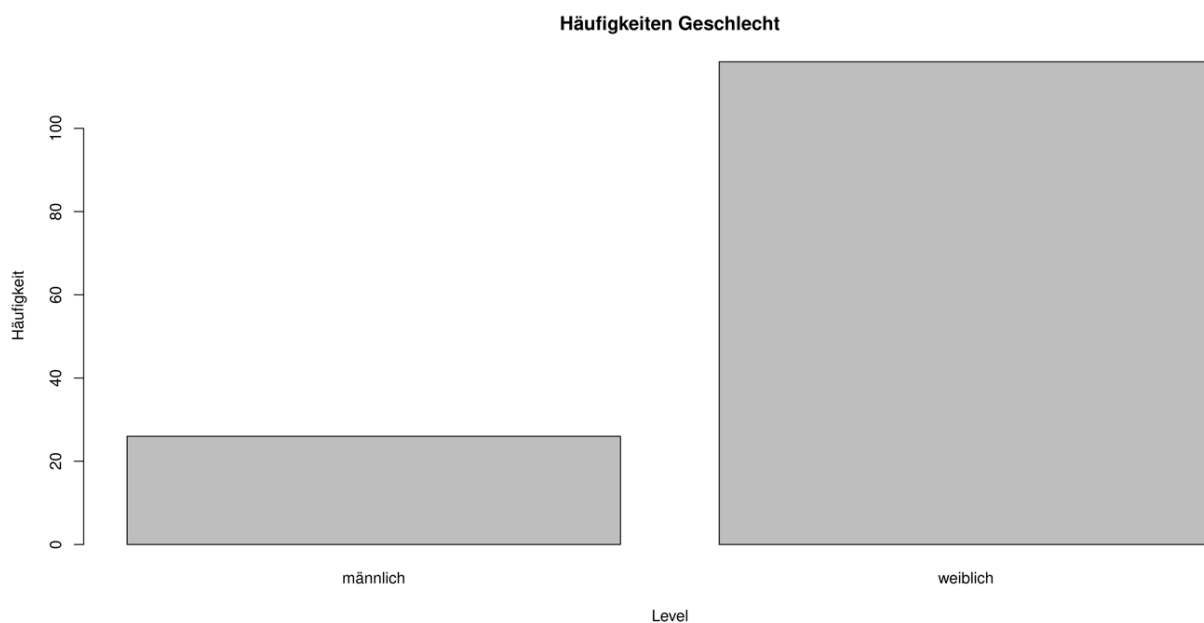


Abbildung 21: Häufigkeiten Geschlecht, CRP positiv

In der Hypothese 1 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variablen *Geschlecht* und dem CRP-Schnelltestergebnis eruiert werden. In beiden Gruppen (CRP negativ und CRP positiv) fällt jedoch eine Mehrheit der absoluten Messwerte der weiblichen Probanden auf, was die bekannte erhöhte Inzidenz des weiblichen Geschlechts, an einer RA zu erkranken, unterstreicht.

Variable *Beruf*

85 dieser positiven Patienten hatten eine Lehre abgeschlossen, 15 ein Universitäts- oder Fachhochschulstudium absolviert.

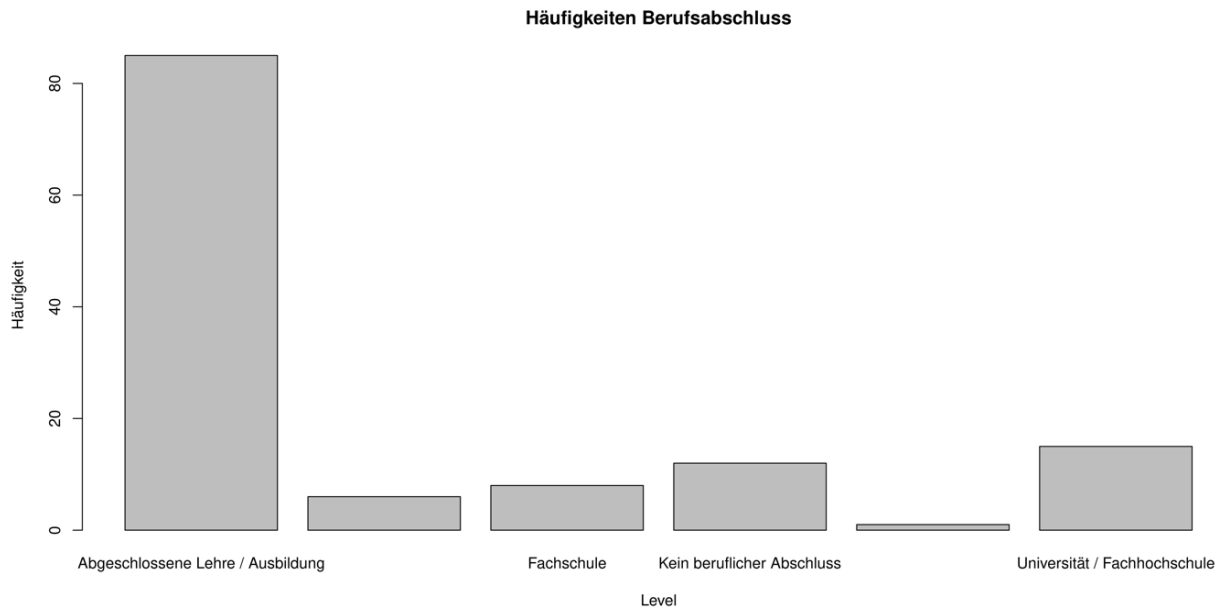


Abbildung 22: Häufigkeiten Berufsabschluss, CRP positiv

Variable *Raucher*

In der positiven CRP-Schnelltestgruppe waren 17 Probanden Raucher gegenüber 126 Nicht-rauchern.

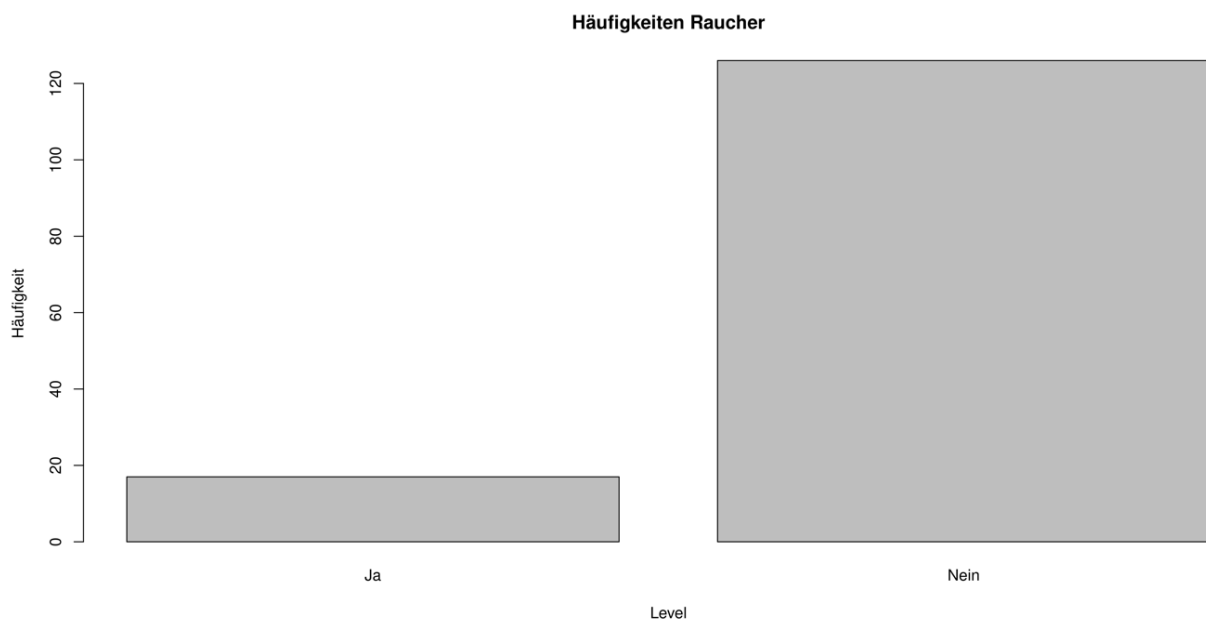


Abbildung 23: Häufigkeiten Raucher, CRP positiv

In der negativen Schnelltestgruppe waren 60 Raucher gegenüber 460 Nichtrauchern.

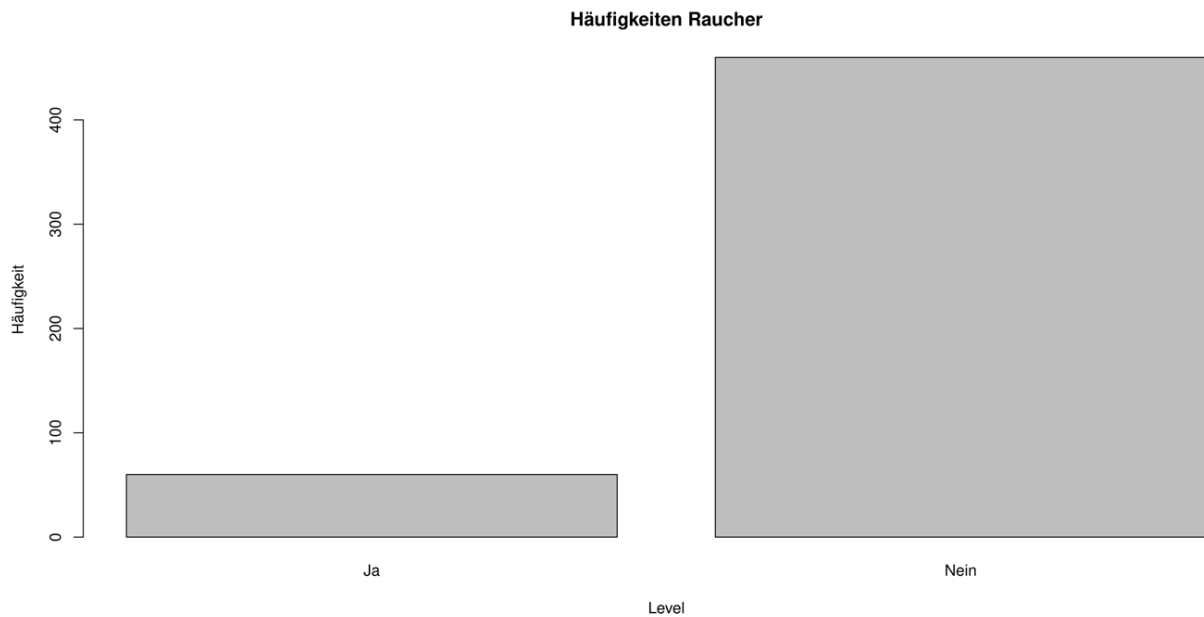


Abbildung 24: Häufigkeiten Raucher, CRP negativ

Dies ergibt einen relativen Anteil von 11.9 % Rauchern in der positiven CRP-Schnelltestgruppe gegenüber einem relativen Anteil von 11.5 % in der Gruppe mit negativem CRP-Schnelltest-Ergebnis. Ferner konnte gezeigt werden, dass es keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Häufung eines *Schnelltestergebnis* und des *Rauchens* gibt. ($p = 0.747$), d.h. Rauchen beeinflusst in dieser Studie trotz bekanntem Risikofaktorstatus nicht das CRP-Schnelltestergebnis.

Im Rahmen der Regressionsanalyse der Hypothese 1 konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die Variablen *Alter* ($p = 0.018$) und *BMI* ($p < 0.001$) signifikant das CRP-Schnelltestergebnis beeinflussen; die Gründe hierfür könnten begleitende Komorbiditäten mit zunehmendem Alter sowie eine Adipositas sein.

Variable *Alter*

Die Altersverteilung des positiven CRP-Schnelltestes ergab ein gehäuftes Auftreten in der Altersgruppe zwischen 45 und 69 Jahren, d.h. von 144 Probanden fielen 81 in diesen Altersbereich, was einem Prozentsatz von 57 % entspricht, also gut der Hälfte der ermittelten Probanden mit positivem CRP-Schnelltest. Dies passt sehr gut in das vorgegebene Alter bei Erkrankungsbeginn der RA (40-50 Jahre), SpA (16-40 Jahre) und PsA (35-55 Jahre), wobei das Erkrankungsalter der SpA jünger ist. Betrachtet man jedoch die Abbildung 25, so zeigt sich, dass auch unter 40- und 30-Jährige in der CRP positiven - Gruppe waren.

Es gab jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit ($p=0.336$) zwischen der Häufigkeit des CRP-Schnelltestergebnis und der gebildeten Gruppen der Variablen *Alter*. Zusammenfas-

send gibt es also eine statistisch signifikante Beeinflussung des Schnelltestergebnisses durch die Variabel *Alter*, jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit bezüglich der Häufigkeit in den gebildeten Altersgruppen.

Tabelle 21: Altersstruktur, CRP positiv

Level	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit (%)
18-19	2	1.408
20-24	1	0.704
25-29	1	0.704
30-34	2	1.408
35-39	2	1.408
40-44	5	3.521
45-49	10	7.042
50-54	15	10.563
55-59	14	9.859
60-64	19	13.38
65-69	23	16.197
70-74	14	9.859
75-79	18	12.676
80-84	13	9.155
85-89	3	2.113

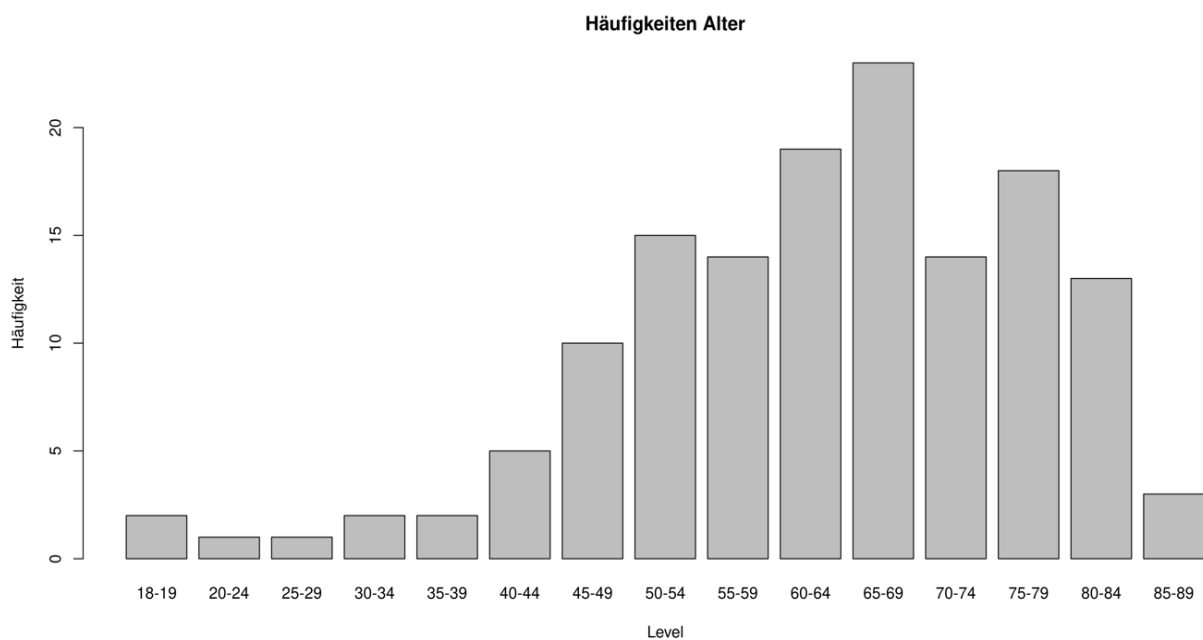


Abbildung 25: Häufigkeiten Alter, CRP positiv

Im Einzelnen seien nochmals kurz die einzelnen untersuchten Variablen genannt, die auf Grund ihrer statistischen Signifikanz oder Auffälligkeiten gegenüber der Kontrollgruppe die Annahme rechtfertigen, dass bereits im frühen Stadium einer chronisch-entzündlichen Gelenker-

krankung Unterschiede in der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit bestehen mit der Folge einer reduzierten Funktionsfähigkeit dieser Patienten und der Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und Therapie der entzündlichen Gelenkerkrankung wie auch bereits im Frühstadium von Komorbiditäten dieser Erkrankung, die unbehandelt einen ungünstigen Verlauf befürchten lassen.

Die Auswertung des statistischen Datenmaterials ergab zwischen der CRP-Schnelltest positiven Gruppe - also der Gruppe, die bei Vorliegen von Arthralgien einer entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung zugeordnet wurde - signifikante Unterschiede gegenüber der CRP-Schnelltest negativen Gruppe im Hinblick auf folgende Variablen:

BMI ($p=0.008$) und *FFbH Summe* ($p=0.003$).

Tabelle 22: Basischarakteristika der Teilnehmer

	Keine Rheumaerkrankung + CRP neg.	Keine Rheumaerkrankung + CRP pos.
BMI	27.2 \pm 5.0	29.1 \pm 6.5
HPA Arbeitsindex (Range 1-5)	2.7 \pm 0.9	2.5 \pm 1.0
HPA Sportindex (Range 1-5)	2.4 \pm 0.8	2.2 \pm 0.9
HPA Freizeitindex (Range 1-5)	3.0 \pm 0.8	3.1 \pm 0.9
HPA Gesamtindex (Range 3-15)	8.2 \pm 1.7	7.8 \pm 2.0
PHQ-9 (Range 0-27) 15-19: mittelgradig	16.5 \pm 5.7	16.3 \pm 6.6
FFbH Summe (Range 0-36)	27.7 \pm 7.8	23.6 \pm 10.8
FFbH Score Kapazität in % (Range 0-100%)	79.3 \pm 18.9	64.8 \pm 76.8
WHO-5 (Range 0-25) Cut off: < 13	16.1 \pm 6.3	16.0 \pm 7.6

Legende: Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung.

Tabelle 23: Gruppenunterschiede der psychischen und physischen Gesundheitsparameter

	Keine Rheumaerkrankung + CRP neg. vs. Keine Rheumaerkrankung + CRP pos.
BMI (Hypothese 8)	0.008*
HPA Arbeitsindex (Hypothese 11)	0.39
HPA Sportindex (Hypothese 12)	0.191
HPA Freizeitindex (Hypothese 13)	0.683
HPA Gesamtindex (Hypothese 14)	0.122
PHQ-9 (Hypothese 15)	0.275
FFbH Summe (Hypothese 16)	0.003*
FFbH Score Kapazität (Hypothese 17)	0.096
WHO-5 (Hypothese 18)	0.354

Legende: * Signifikant bei $p < 0.05$

Variable **BMI**

In der Probandengruppe mit positivem CRP-Schnelltest-Ergebnis wiesen 103 Probanden Übergewicht auf (BMI über 25) gegenüber 41 Probanden mit Normgewicht (BMI 24.9 bis 20). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 71 % Adipösen mit positivem CRP-Schnelltest.

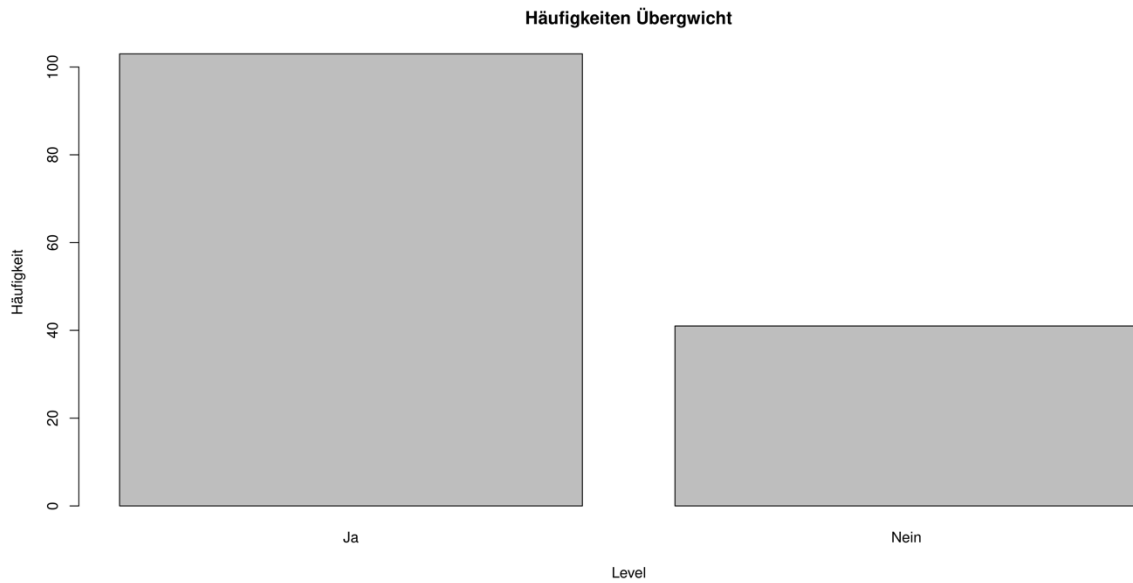


Abbildung 26: Häufigkeiten Übergewicht, CRP positiv

Demgegenüber wiesen in der CRP negativen Testgruppe 330 Kandidaten Übergewicht auf gegenüber 200 Normgewichtigen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 62 % Übergewichtigen in der CRP-Schnelltest negativen Gruppe.

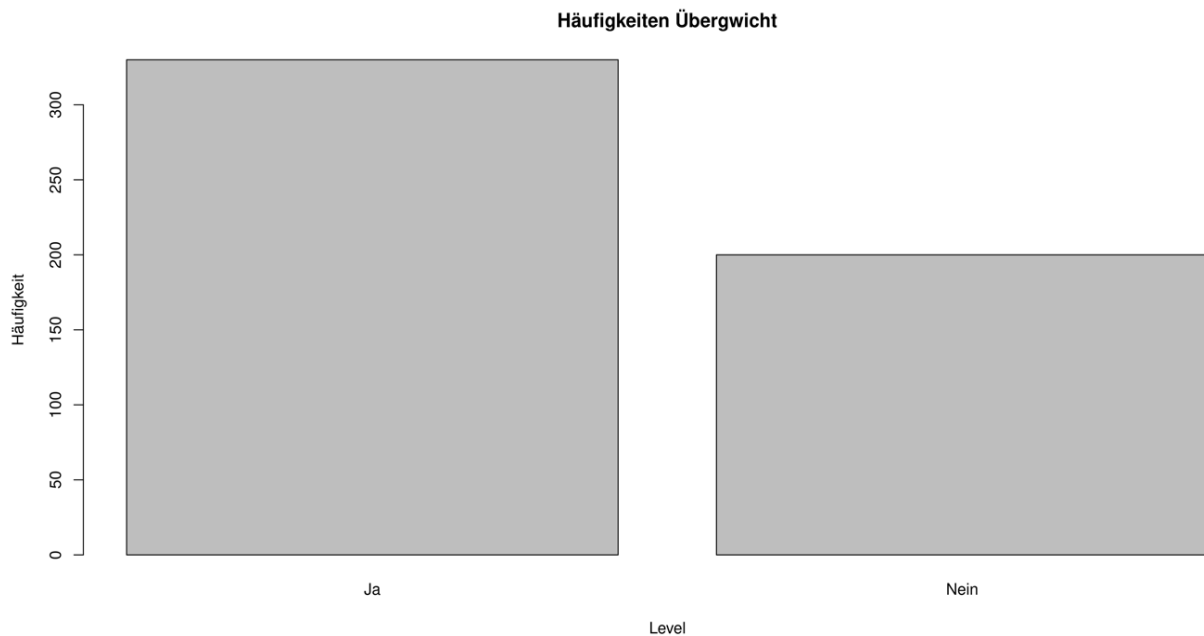


Abbildung 27: Häufigkeiten Übergewicht, CRP negativ

Ferner zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.008$) der Variablen *BMI* im direkten Vergleich zwischen den Gruppen CRP negativ und CRP positiv. In beiden Gruppen konnte als Mittelwert eine Prädisposition erhoben werden (*BMI* 25-30). Der *BMI* in der CRP

positiven Gruppe war bezüglich des Mittelwerts mit 29.1 ± 6.5 leicht höher als in der CRP negativen Gruppe mit einem Mittelwert von 27.2 ± 5.0 .

Bei der CRP positiven Testgruppe lag im Gegensatz zur negativen Testgruppe folglich eine erhöhte Tendenz zur Manifestation einer Adipositas vor, die wiederum die Krankheitsdisposition und Krankheitsaktivität entzündlich-rheumatischer Erkrankungen entscheidend beeinflusst (65-67, 78). Die Adipositas wird hierbei als komplexe Systemerkrankung mit chronisch niedriger Inflammation verstanden, die zu einer anhaltenden Produktion proinflammatorischer Zytokine führt wie auch zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins („silent inflammation“). Um dem Fortschreiten oder auch der Manifestation einer Früharthritis bereits in diesem Stadium entgegenzuwirken, ist eine Gewichtsreduktion in den Normbereich absolut erforderlich. Daher muss bereits in einem Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung bei Vorliegen einer Adipositas eine Ernährungsberatung mit der Intention zum Erreichen des Normalgewichtes erfolgen.

Variablen *HPA Arbeitsindex*, *HPA Sportindex*, *HPA Freizeitindex*, *HPA Gesamtindex*

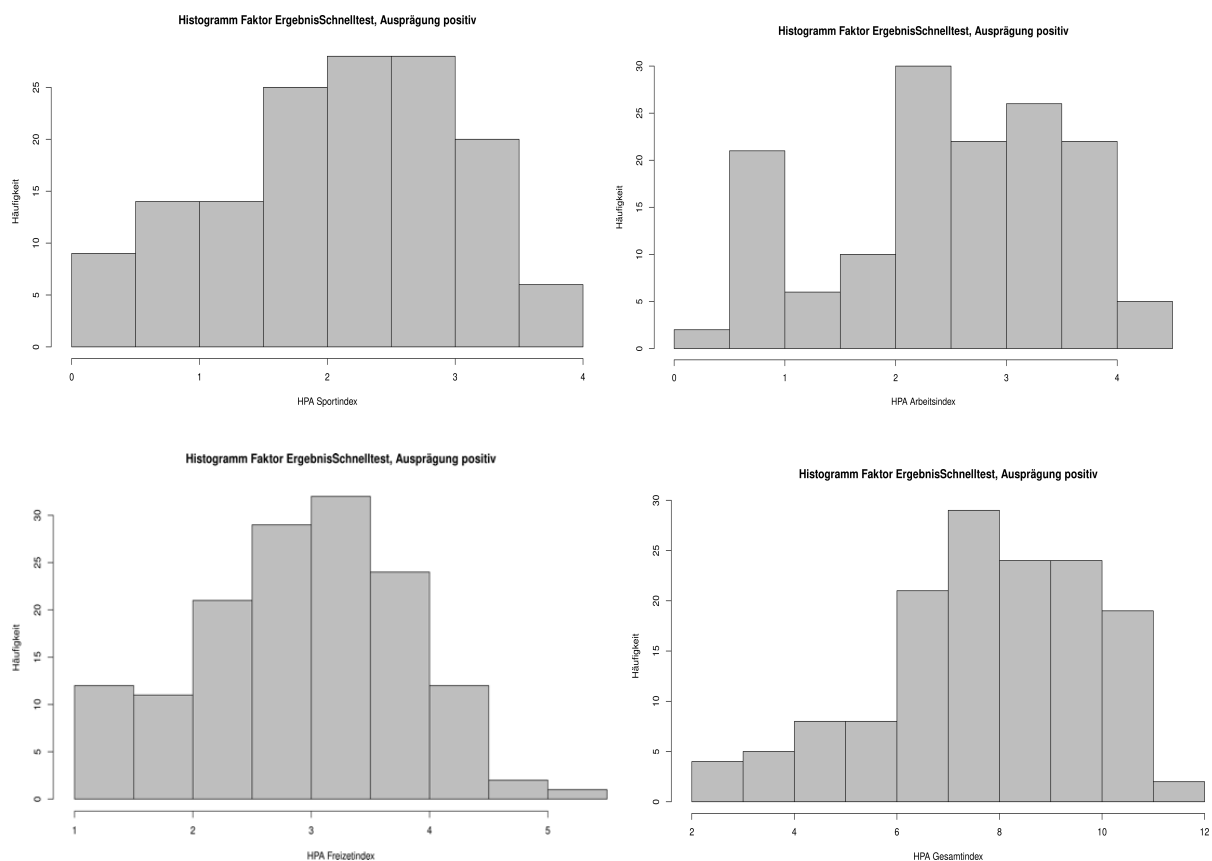


Abbildung 28: Histogramme *HPA Arbeitsindex*, *HPA Sportindex*, *HPA Freizeitindex*, *HPA Gesamtindex*, *CRP positiv*

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der physischen Aktivität bzw. der Variablen *HPA Arbeitsindex*, *HPA Sportindex*, *HPA Freizeitindex*, *HPA Gesamtindex* in den

Gruppen CRP negativ versus CRP positiv. Im Mittel konnte eine mäßig eingeschränkte physische Aktivität im Arbeitsindex, im Sportindex, im Freizeitindex sowie im Gesamtindex sowohl in der CRP positiven Gruppe als auch in der CRP negativen Gruppe erhoben werden. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der HPA-Variablen in den beiden Gruppen.

Die vorliegenden Untersuchungsdaten ließen darüber hinaus erkennen, dass die CRP-positive und CRP-negative Probandengruppe eine mäßige Reduktion der sportlichen Freizeitaktivitäten aufwies. Da die körperliche Aktivität des Rheumaerkrankten erhebliche immunmodulatorische Effekte bewirkt mit der Sezernierung antiinflammatorischer Zytokine, ist es bereits im Frühstadium angeraten, die betroffenen Patienten entsprechend ihren sportlichen Vorlieben einer gesteigerten körperlichen Aktivität, die die Gesundheit unterstützt, zuzuführen.

Die Sporttherapie sollte neben einer physikalischen Therapie wie Krankengymnastik und Ergotherapie auch im Management einer Früharthritiden eine wesentliche Bedeutung erhalten. Darüber hinaus wirkt sich eine regelmäßige körperliche Bewegung präventiv hinsichtlich der Manifestation einer entzündlichen Gelenkerkrankung aus (118).

Der Vergleich der Daten des Aktivitätsfragebogens nach Baecke, der sich in die drei Indices Arbeitsindex, Sportindex und Freizeitaktivitätsindex aufgliedert, lässt erkennen, dass die Probandengruppe mit positivem CRP-Schnelltest gegenüber der CRP negativen Testgruppe in ihrem Aktivitätsausmaß der habituellen physischen Aktivität in den Teilbereichen Arbeit, Sport und Freizeit ohne Berücksichtigung der sportlichen Aktivität beeinträchtigt ist.

Nach eigener subjektiver Einschätzung der Probanden der positiven CRP-Testgruppe betrifft die Aktivitätsminderung alle drei Dimensionen bzw. Subkategorien des HPA-Gesamtindex (HPA-Gesamtscore), der wiederum in angemessener Weise die habituelle körperliche Aktivität der Betroffenen widerspiegelt.

Die Befundergebnisse legen nahe, dass bereits im Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität zur Verbesserung der Alltagsaktivitäten sinnvoll sind, da diese bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung eingeschränkt sind.

Variable PHQ-9

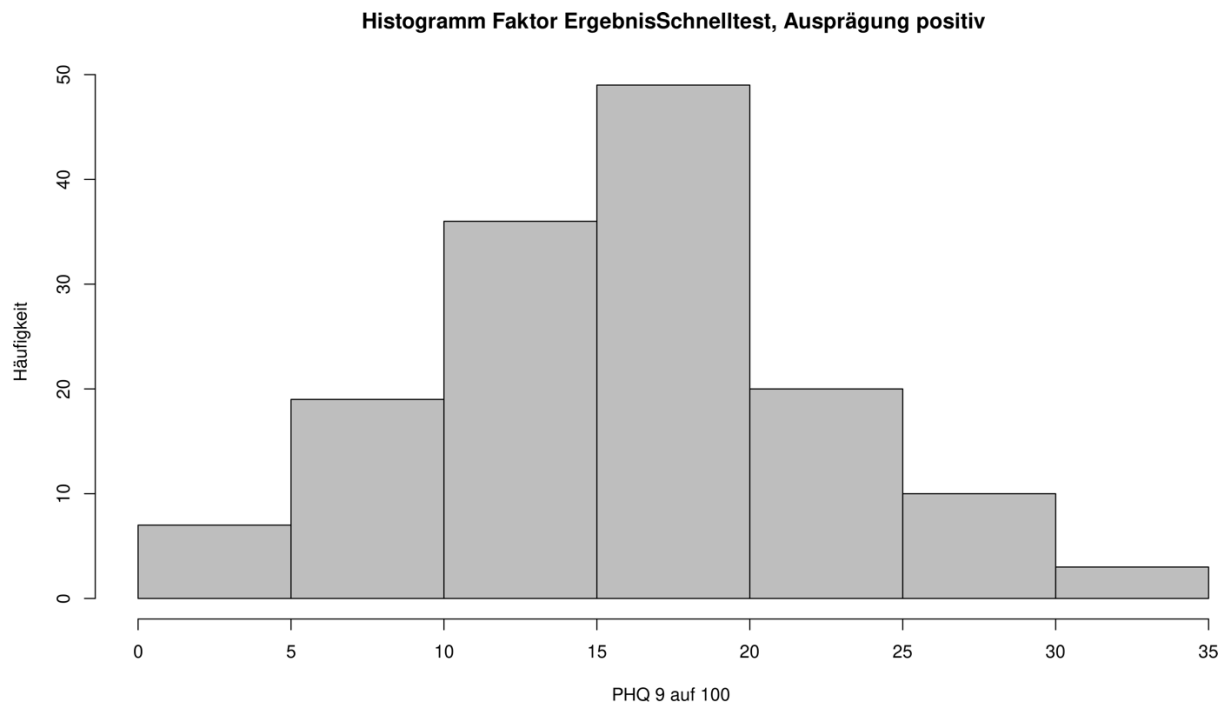


Abbildung 29: Histogramm PHQ-9, CRP positiv

Im Mittel hatten beide Gruppen mit 16.3 Punkten (CRP positiv) und 16.5 Punkten (CRP negativ) eine mittelgradige depressive Episode. (Cut-off: 15-19 Punkten: mittelgradige Depression) ohne statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0.275$). Die Auswertung des PHQ-9 Fragebogens als Screening-Instrument zur vereinfachten Diagnostik psychischer Störungen ließ erkennen, dass die Probandengruppe mit positivem CRP-Schnelltest in den zurückliegenden zwei Wochen vor Befragung durch psychische Störungen, insbesondere depressive Symptome, beeinträchtigt war. Der Schweregrad der Depression war in der Regel mittelgradig.

Variablen *FFbH Summe* und *FFbH Score Kapazität*

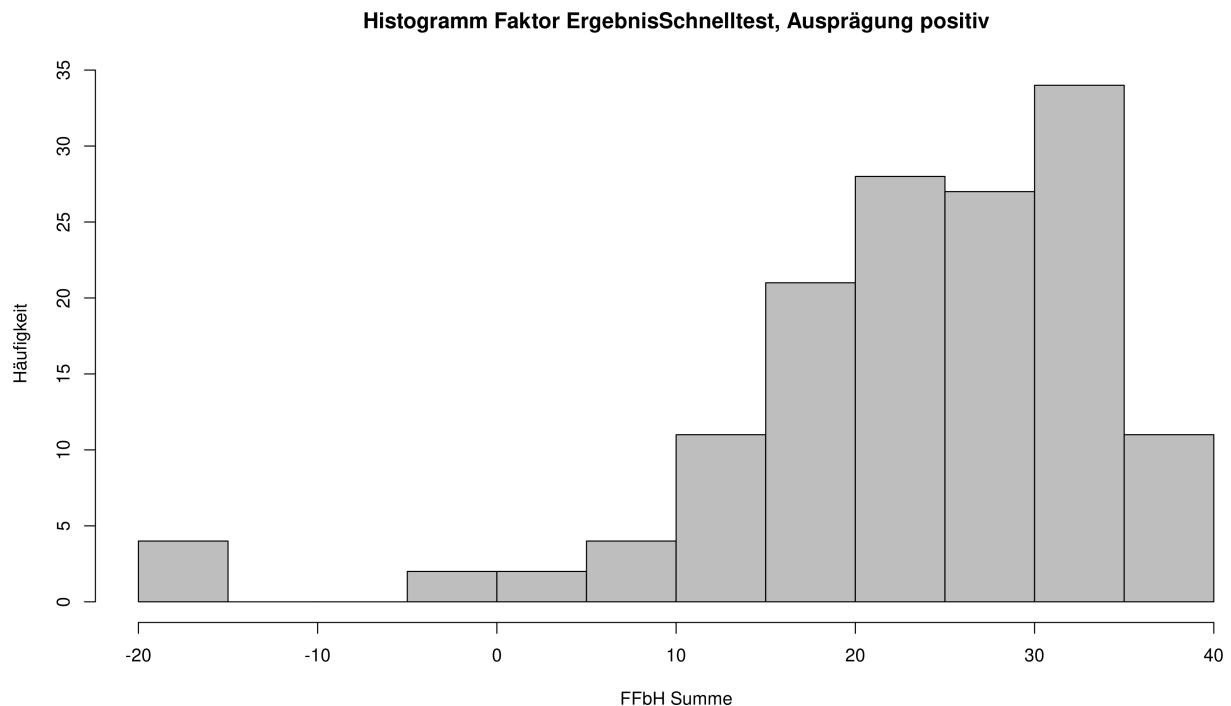


Abbildung 30: Histogramm *FFbH Summe*, CRP positiv

Auf Grund der messbedingten Gegebenheit im Rahmen der Regressionsanalyse konnte eine hohe Korrelation zwischen den beiden Prädiktoren *FFbH Summe* und *FFbH Score Kapazität* erhoben werden. Bezüglich der Variable *FFbH Summe* zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede mit $p = 0.003$ zwischen den Gruppen. In der Gruppe CRP negativ zeigte sich mit 27.7 Punkten keine Beeinträchtigung der körperlichen Funktion durch Rückenschmerzen. In der Gruppe CRP Positiv jedoch konnte mit 23.6 Punkten eine mäßige Beeinträchtigung der physischen Funktion erhoben werden.

Die Variable *FFbH Score Kapazität* wies keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen auf ($p = 0.096$). Jedoch zeigten sich auch hier Unterschiede im Ergebnis hinsichtlich der körperlichen Funktionseinschränkung: Normale Funktion in der CRP negativen Gruppe mit 79 % und einer mäßigen Einschränkung mit 64 % in der CRP Positiven Gruppe.

Die Auswertung der Ergebnisse des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH-R) verdeutlicht, dass die Patientengruppe mit positivem CRP-Status nach subjektiver Einschätzung durch Rückenschmerzen und Wirbelsäulenbeschwerden in ihren täglichen Verrichtungen gegenüber der CRP negativen Gruppe statistisch signifikant eingeschränkt war. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit zum frühzeitigen Einsatz krankengymnastischer, physiotherapeutischer wie auch sporttherapeutischer Behandlungsmaßnahmen zur Verbesserung dieser Alltagstätigkeit bereits im Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung.

Variable WHO-5

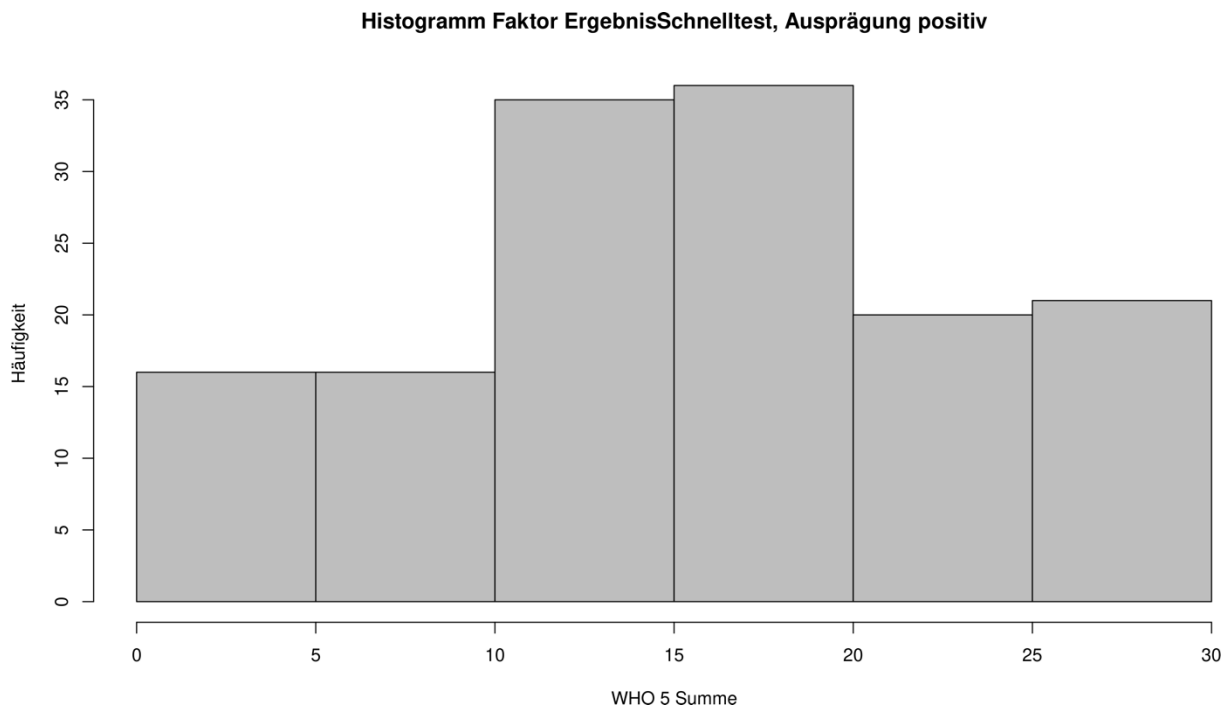


Abbildung 31: Histogramm WHO-5, CRP positiv

Die Probanden beider Gruppen (CRP positiv versus CRP negativ) gaben ein gutes Wohlbefinden bzw. eine gute Lebensqualität mit 16,0 Punkte bzw. 64,0 % versus 16,1 Punkten bzw. 64,4 % im WHO-5-Fragebogen an. Der Cut off-Wert für eine depressive Episode mit eingeschränkter Lebensqualität ist mit 13 Punkten offiziell angesetzt worden.

Die vorliegenden Ergebnisse der Rheuma-VOR-Bus-Tour-Studie bestätigen, dass bereits Patienten in einem frühen Stadium einer möglichen entzündlich-rheumatischen Erkrankung, gekennzeichnet durch das klinische Bild von Arthralgien bei positivem CRP-Schnelltest, bereits verminderte psychische und physische Gesundheitsparameter im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit negativer CRP-Schnelltestung bei ähnlichen oder identischen klinischen Symptomen aufweisen.

Von den 144 im CRP-Schnelltest positiv getesteten Probanden wurden bereits im Rahmen der Erstkonsultation 58 Patienten zu einer weiteren sofortigen rheumatologischen Untersuchung über das Rheuma-VOR Netzwerk überwiesen.

Bei 16 dieser Patienten erhärtete sich die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung, was einem Anteil von 27,6 % entspricht.

Bei 214 dieser Probanden lag bereits die Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung vor, so dass sie für die weiteren Untersuchungen ausschieden.

6 Diskussion

In Deutschland besteht eine gravierende Unterversorgung an internistischen Rheumatologen (12, 108, 200, 201). Das Dilemma der rheumatologischen Versorgung besteht darin, dass auf der einen Seite erhebliche Fortschritte der Therapie dieser Erkrankung zu verzeichnen sind bei andererseits fortbestehenden und zum Teil massiven Versorgungsengpässen, sodass nicht alle Patienten von diesen Behandlungsfortschritten rechtzeitig profitieren können, bevor irreversible Veränderungen der RA eingetreten sind (12, 202, 203). Verdachtsfälle müssen frühzeitig erkannt und Neuerkrankte idealerweise innerhalb von 3 Monaten fachärztlich versorgt sowie kontinuierlich und zielorientiert behandelt werden (203, 207, 208). Bei der Rheuma-Bus-Tour 2018 – einem weiteren integralen Baustein des Projektes Rheuma-VOR - handelt es sich um eine zweiwöchige „Open-Access-Screening“-Veranstaltung zur Früherkennung rheumatischer Erkrankungen in den Bundesländern Rheinland-Pfalz, Saarland und Niedersachsen. Ziel des „Open-Access-Screenings“ ist es, das Bewusstsein der Bevölkerung für die Manifestation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu sensibilisieren, um diese Erkrankungen so früh wie möglich zu identifizieren und bei entsprechendem Verdacht nach Sichtung durch einen Screening-Fragebogen die betreffenden Patienten zur raschen Konsultation einem Rheumatologen vorzustellen und einer qualifizierten fachinternistischen Behandlung nach Diagnosebestätigung zuzuführen.

Die Vorteile des „Open-Access-Screenings“ bestehen darin, dass jeder Teilnehmer mit Gelenksbeschwerden ohne Termin im Rheuma-Bus nach stattgehabter Screeninguntersuchung einem Rheumatologen vor Ort zur weiteren medizinischen Beratung zugeführt werden kann. Durch die Screeninguntersuchungen im Rahmen der Rheuma-Bus-Tour werden die wenigen niedergelassenen Rheumatologen auf Grund des Wegfalls der Patienten ohne Hinweis auf eine chronisch-entzündliche Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis deutlich entlastet. Dadurch werden sinnvoll Ressourcen in der medizinischen rheumatologischen Behandlung gespart, um Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung schnellstmöglich einer Therapie zuzuführen. Neue therapeutischer Optionen in der Rheumabehandlung ermöglichen mittlerweile sehr gute Chancen für eine komplette nachhaltige Remission der Betroffenen mit einem normalen Leben ohne wesentliche Einschränkungen in der Lebensqualität und der sozialen Teilhabe (107, 205, 206). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit dieses „Open-Access-Screenings“, um bei Betroffenen bereits das frühe Stadium einer chronisch-entzündlichen Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung zu diagnostizieren, damit diese dann zeitnah einem Rheumatologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung zugewiesen werden können. Nachteile des „Open-Access-Screening“ im Rahmen der Rheuma-Bus- Tour sind die wenigen Standorte in größeren Städten von lediglich 3 Bundesländern, sodass nicht alle möglichen Rheuma-Patienten Zugang erhalten. Auch die Menschen in den vor allem ländlichen Regionen der drei

Bundesländer werden hier deutlich vernachlässigt. Auf Grund der fehlenden Aufklärung, Unwissenheit der Bevölkerung und auch fehlender Bekanntheit der Rheuma-Bus-Tour mit „Open-Access-Screening“ könnten Patienten ohne Diagnose einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis denken, dass die Rheuma-Bus-Tour nur für bereits Diagnostizierte durchgeführt wird. Des Weiteren kann auf Grund der aktuellen Hygieneregeln hinsichtlich der aktuellen Corona-Epidemie kein weiteres „Open-Access-Screening“ mehr stattfinden. Die Patienten jüngeren Alters, die in einem Arbeitsverhältnis stehen, können auf Grund der Öffnungszeiten während der Tagesarbeitszeit am „Open-Access-Screening“ nicht teilnehmen, sodass vor allem die Menschen mit Verdacht auf SpA nicht ausreichend erfasst werden können. Ferner bleiben im Rahmen des „Open-Access-Screenings“ sowohl die Falsch-Negativen als auch die Falsch-Positiven Ergebnisse im CRP-Schnelltest unberücksichtigt.

Als maßgebliche unabhängige Variable und entscheidender Parameter zur Differenzierung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen - insbesondere der frühen RA - von degenerativ bedingten nicht-entzündlichen Arthralgien wurde von den Initiatoren der vorliegenden Studie die semiquantitative und damit binär codierte Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) als klassischem Marker zur Diagnostik der Akuten-Phase einer Inflammation festgelegt. Der Anstieg des CRP im Plasma erfolgt nach der Stimulation durch proinflammatorische Zytokine, insbesondere von Interleukin-6 (IL-6). Als integraler Bestandteil des angeborenen Immunsystems, dessen Synthese in der Leber erfolgt, gelangt das CRP über das Plasma an den Ort der Gewebeschädigung und wird lokal von aktivierten Makrophagen und Fibroblasten gebildet. Die Akute-Phase-Reaktion verursacht einen vom Ausmaß der Inflammation abhängigen Anstieg von CRP im Plasma (248).

Soweit dies auf Grund der anamnestischen Angaben der Probanden (Screening-Fragebogen) sowie der aktuellen klinischen Situation nach ärztlicher Untersuchung möglich war, wurden Erkrankungen weitgehend ausgeschlossen, die einen Anstieg des CRP sowie die klinische Manifestation von Arthralgien hätten verursachen können; so zum Beispiel fieberhafte bakterielle Infekte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Gastrointestinal- und Respirationstraktes, maligne Tumoren sowie maligne Systemerkrankungen oder auch entzündliche Organerkrankungen wie eine Cholangitis, Adnexitis oder eine tiefe Venenthrombose. Ein erhöhter CRP-Wert erlaubt primär keinen Rückschluss auf eine bestimmte Krankheit, sondern erfordert in Abhängigkeit von der klinischen Situation weitere diagnostische Maßnahmen. Obwohl CRP ein sehr sensitiver Marker ist, ist er weder für akute oder chronische Entzündungen noch für deren Ursache spezifisch (249).

Die Entscheidung zur Durchführung des CRP-Schnelltestes entsprang zum einen einer hohen Sensitivität des Ansprechens des CRP bei entzündlichen Erkrankungen, darüber hinaus der

einfachen Durchführung vor Ort mit schnellem Erhalt eines Testergebnisses wie auch einer günstigen Kosten-Nutzen-Relation.

Auf eine Quantifizierung des CRP-Schnelltestes (high-grade inflammation, moderate inflammation, mild inflammation, low-grade inflammation) wurde verzichtet, da fast alle quantitativen wie auch semiquantitativen CRP-Schnelltests die low-grade inflammation erfassen. Ein erhebliches und nicht zu unterschätzendes Problem bei der Wertung milder oder geringgradiger Erhöhungen des CRP dürfte in der aktuellen klinischen Situation wie auch den folgenden Jahren das Erkrankungsbild der sogenannten „silent inflammation“ bilden, da die „chronische Erkrankung bzw. Entzündung“ nach Auffassung zahlreicher Autoren wie auch der eigenen die Epidemie des 21. Jahrhunderts darstellt. Bei der chronischen Entzündung werden Entzündungseffekte symptombeherrschend und damit zu einer Krankheit (250). Definitionsgemäß handelt es sich bei der chronischen Entzündung um die Folge von multiplen Immunreaktionen auf apathogene Reize bei gestörter Kompensationsfähigkeit und reduzierter Immuntoleranz. Chronisch-entzündliche Erkrankungen sind Multisystemerkrankungen, die primär oder sekundär den gesamten Organismus in seiner Homöostase- und Regulationsfunktion betreffen. Diese sind geprägt durch triggerinduzierte systemische Entzündungsreaktionen und verschiedene pathologisch-biochemische Veränderungen im Organismus, die ihrerseits wieder zur Chronifizierung beitragen. Zu den entzündlich bedingten Multisystemerkrankungen zählt man zum Beispiel den Diabetes mellitus, neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Multiple Sklerose, daneben chronische Infektionen und entzündliche Darmerkrankungen, Herzerkrankungen und auch Allergien. Alle genannten Erkrankungen nehmen in Ländern mit westlichem Lebensstil weiter zu (251). Die Zentralelemente der „silent inflammation“ im Rahmen von Systemerkrankungen sind die andauernde Aktivierung von Entzündungszellen, nitrosativer Stress, oxidativer Stress und die erworbene Mitochondropathie.

Diese vier Elemente der Multisystemerkrankung stellen einen circulus vitiosus dar, d.h. sie verstärken sich gegenseitig. Bei der Beurteilung erhobener CRP-Werte sollte nach Auffassung des Autors unbedingt Augenmerk auf das Vorliegen einer möglichen chronisch-entzündlichen Multisystemerkrankung gelegt werden, da über das Zytokin Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) als Marker der myelomonozytären Entzündung und als sensitivstes proentzündliches Markerzytokin eine Erhöhung des CRPs ohne vorliegende klinische Symptomatik (wie z.B. Arthralgien) bewirkt wird (251).

Durch das Vorliegen einer chronischen subklinischen Entzündung wird der Weg für eine ganze Reihe von Erkrankungen geebnet oder chronische Erkrankungen unterhalten und verstärkt; so das metabolische Syndrom, Adipositas, Typ-2-Diabetes, Arteriosklerose, rezidivierende Infekte, das Long/Post-Covid-Syndrom, Tumorerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und Hashimoto Thyreoiditis (252). Erhöhte CRP-Werte finden sich bei vielen akut entzündlichen Erkrankungen, wobei die Höhe des Spiegels

Auskunft über das ungefähre Ausmaß der Entzündung gibt. Diese Erkrankungen stellen dar: bakterielle und virale Infektionen, besonders hohe Werte finden sich bei einer Sepsis, rheumatoide Arthritis mit deutlicher Entzündungsreaktion (Abgrenzung zu nicht entzündlichen rheumatischen Beschwerden, Verspannungen, Fibromyalgien etc.), Morbus Bechterew (häufig bereits CRP-Erhöhung vor der klinischen Manifestation), postoperative Reaktionen ohne Infektion, akuter Herzinfarkt, manche malignen Tumoren (Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, multiples Myelom / Plasmocytom).

Geringe CRP-Konzentrationserhöhungen (0,3 bis 1,0 mg pro dl) ohne klinische Anzeichen für eine Entzündung werden als Marker für eine subklinische Entzündung verwendet, wie sie z.B. beim metabolischen Syndrom auftritt und mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen einhergeht (253). Es häufen sich Hinweise, dass zahlreichen Krankheiten durch stille Entzündungen Vorschub geleistet wird (254). Bei der „silent inflammation“ bzw. stillen und subklinischen Entzündung fehlen die klassischen Entzündungszeichen einer „richtigen Entzündung“ wie rubor, calor, dolor, tumor und/oder functio laesa, ebenso eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) über 10 mm pro Stunde oder ein CRP über 5 mg/l. In der Regel liegen CRP- Werte zwischen 1 bis 5 mg/l bei Abwesenheit von akuten Entzündungszeichen vor. Der Großteil der heutigen Zivilisationskrankheiten wird durch die stillen Entzündungen begünstigt. Dazu zählen Diabetes mellitus, maligne Tumoren, Herzinfarkt, Schlaganfall, Demenz, psychische Krankheiten, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Allergien, Arteriosklerose, nicht alkoholische Fettleber, chronische Schmerzen sowie vor-schnelle Alterung und Degeneration (254).

Nach Auffassung einiger Autoren liegt die Hauptursache der stillen Entzündung in einer Fehlernährung mit Überkonsum an Omega-6-Fettsäuren sowie einer Adipositas, da insbesondere das viszerale Fettgewebe nicht nur ein Energiespeicher, sondern zugleich auch eine höchst aktive Hormondrüse ist mit Freisetzung von Zytokinen und Interleukinen mit der Konsequenz einer Förderung des Übergewicht sowie dem Unterhalt einer stillen Entzündung. Die subklinische Inflammation (silent inflammation) wird als Ausdruck einer angeborenen unspezifischen Immunreaktion des Organismus gewertet. Endogene und exogene Reize, die physiologische Abläufe gefährden, sind Ursache der Inflammation. Für die endogene Detoxikation (Entgiftung) werden Moleküle verbraucht, die für die Neutralisation exogener Noxen nicht mehr in ausreichender Zahl zur Verfügung gestellt werden können. Die subklinische Inflammation mit Bildung proinflammatorischer Zytokine mit letztlicher Erhöhung des CRP-Wertes sind gemeinsam mit dem oxidativen und nitrosativen Stress Teil eines circulus vitiosus (255). In dieses Geschehen muss man auch die (sekundäre) Mitochondropathie einbeziehen. Als Ursachen für die Entstehung der silent inflammation kommen biographische Ursachen, wie eine genetische Belastung oder eine berufliche Exposition gegenüber exogenen Noxen in Betracht; des Weiteren verhaltensbedingte Ursachen, wie eine erhöhte Zufuhr gesättigter Fettsäuren oder

von Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index, Verzehr belasteter Nahrungsmittel (Pestizide, Schwermetalle), ein Mikronährstoffmangel, ein Genussmittelkonsum (Rauchen/Tabak), eine extrem körperliche anstrengende Arbeit, psychosozialer Stress und Übergewicht in Frage. Krankheitsbedingte Ursachen sind Allergene, Nahrungsmittelallergien, Medikamentenallergien, Autoimmunprozess-bedingte Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1, Erkrankungen des Darmes wie zum Beispiel eine glutensensitive Enteropathie mit der Folge einer erhöhten Endotoxämie mit der Folge einer erhöhten bakteriellen Translokation von Endotoxinen aus dem Darm, dem dentalen Mundhöhlensystem und durch eine reduzierte Entgiftungskapazität der Leber. Als weitere krankheitsbedingte Ursachen kommen das Vorliegen einer Depression, ein Diabetes mellitus Typ 2 oder anhaltende Infektionen wie eine Candidiasis, bakterielle Infektionen, Parasiten oder chronische virale Infektionen in Betracht (zum Beispiel Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV), Cytomegalie-Virus-Infektion, Herpesvirus-Infektion) (255).

Bei der Bewertung negativer Ergebnisse des semiquantitativen CRP-Schnelltestes muss berücksichtigt werden, dass etwa 30 bis 40 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis bei der Erstdiagnose Normalwerte für CRP als auch für die BSG aufzeigen (136), sodass es eine Forderung an zukünftige gleichgeartete Screening-Untersuchungen sein muss, diesen Anteil falsch-negativer Probanden durch die Erhebung weiterer sensitiver und spezifischer immunologischer Parameter bereits beim Erstkontakt mit dem Patienten zu reduzieren. Hierfür eignet sich in erster Linie die Erhebung der sogenannten Anti-CCP-Antikörper (ACPA), die als diagnostischer Marker einer RA eine Spezifität von ca. 98 % und einer Sensitivität von 80 % aufweisen (140, 256).

Anti-CCP-Antikörper (ACPA) sind ein spezifischer früher Biomarker der RA. Sie sind gegen Proteine oder Peptide gerichtet, in denen die Aminosäure Arginin enzymatisch in Citrullin umgewandelt wird und kommen oft zusammen mit Rheumafaktoren vor, sind aber auch isoliert nachweisbar und zeigen eine deutliche Assoziation zu im MHC-Klasse-II-Genabschnitt lokalisierten genetischen Risikofaktoren der RA (257). Die Entdeckung der Assoziation einer Bildung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA) mit einer ca. 70 % der betroffenen umfassenden Subgruppe der rheumatoiden Arthritis (RA) hat die Immundiagnostik diese Erkrankung wesentlich bereichert. Moderne Enzymimmunoassays (ELISA) zum enzymatischen Nachweis von ACPA erreichen Sensitivitäten von ca. 70 % bei einer Spezifität von 97 bis 98 % (258, 259).

Anti-CCP-Antikörper sind auch bis zu 60 % bei einer Rheumafaktor negativen RA nachweisbar, umgekehrt sind bei 15 bis 20 % der RA-Patienten nur der Rheumafaktor nachweisbar. Der positive Nachweis von Anti-CCP-Antikörper hat eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung einer erosiven RA, d.h. bei solchen Patienten ist ein deutlich aggressiverer Verlauf mit mehr Gelenkzerstörungen zu erwarten. In der Frühdiagnose einer RA kann nach Auffas-

sung des Autors auf die Erhebung der Anti-CCP-Antikörper als wichtigem Baustein nicht verzichtet werden, da bereits ein bis zwei Jahre vor Auftreten der klinischen Symptomatik der RA etwa 70 bis 80 % der Patienten Anti-CCP-Antikörper positiv sind (260). Die Konstellation von Arthralgien, wie sie von den Probanden mit positivem CRP-Schnelltest in der vorliegenden Studie angegeben werden, ergäbe in Kombination mit dem positiven Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer RA in den darauffolgenden ein bis 2 Jahren (261, 262).

Zum Erreichen des Therapieziels einer kompletten Remission bzw. einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität ist das Treat-to-Target-Konzept allgemein akzeptiert. Die Relevanz einer frühzeitigen Therapie der RA innerhalb von drei Monaten (window of opportunity) zum Erreichen dieses Therapieziels wird in zahlreichen Publikationen immer wieder hervorgehoben (263). In einer Studie aus dem Jahr 2015 von van Nies konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit RA dieses Zeitfenster verpassen, wenn zuvor Anti-CCP-Antikörper positive Arthralgien für mehr als sechs Monate bestehen (264). Dies verdeutlicht nachhaltig die Bedeutung der bereits frühen Bestimmung der Anti-CCP-Antikörper bei noch uncharakteristischer arthralgischer Symptomatik des Patienten auch ohne Nachweis einer Erhöhung von Entzündungsparametern wie des CRP. Die Untersuchung auf Antikörper gegen CCP (Anti-CCP-Antikörper/ACPA) bei nicht differenzierter Arthritis ermöglicht bei einem hohen Prozentsatz der Patienten die Vorhersage, dass sie die Kriterien der RA erfüllen (265, 266). Pathophysiologisch von großem Interesse ist der Nachweis von ACPA bis zu 15 Jahren vor dem klinischen Beginn der RA (267). Vom immunologischen Standpunkt aus betrachtet beginnt die RA daher deutlich vor dem klinischen Symptombeginn. Demgegenüber ist die diagnostische Wertigkeit des positiven Nachweises von Rheumafaktoren (IgM-Rheumafaktoren) auf Grund der relativ geringen Spezifität begrenzt, obwohl sich die IgM-Rheumafaktoren bei ca. 70 % aller Patienten mit RA nachweisen lassen. Bei der frühen RA ist der diagnostische Zugewinn der Bestimmung des Rheumafaktors zusätzlich zu ACPA vernachlässigbar (268, 269). Auf Grund ihrer hohen Spezifität und Sensitivität ist die Bestimmung von ACPA für die Diagnose und Differentialdiagnose der frühen RA gut geeignet und der Bestimmung des Rheumafaktors sogar überlegen. Da positive Patienten meist einen erosiveren Verlauf zeigen, können ACPA auch für Therapieentscheidungen herangezogen werden (269). Das Erscheinen von ACPA zum Teil viele Jahre vor den ersten Krankheitssymptomen der RA legt nahe, dass diese bereits in der Frühphase der Entstehung einer RA beteiligt sind, allerdings ist ihre direkte Bedeutung für die Pathogenese bis heute weitgehend unklar (140, 270). Aus diesen Ausführungen geht hervor, dass bereits bei der ersten Konsultation des Patienten bei Vorliegen von anhaltenden Arthralgien bei positivem oder negativem Nachweis eines erhöhten CRP der Nachweis von ACPA mittels Immunassay erforderlich ist. Dies sollte im Rahmen zukünftiger, gleichartiger Studien gewähr-

leistet sein, indem parallel zur CRP-Bestimmung auch eine Erhebung der ACPA durchgeführt wird. Diese könnte gewährleistet sein, indem ein Kurierdienst („Fahrradkurier“) eingerichtet wird, der die Untersuchungsproben zeitnah an ein ortsansässiges medizinisches Großlabor transportiert, sodass die Ergebnisse der ACPA-Bestimmung noch in einem vertretbaren zeitlichen Ausmaß den klinischen Untersucher im Rahmen der Erstkonsultation erreichen (30-60 Minuten). Der alleinige Nachweis von ACPA würde eine zeitnahe ambulante Vorstellung des Probanden bei einem niedergelassenen rheumatologischen Internisten rechtfertigen. Da die Rheuma-VOR-Bus-Tour jeweils in größeren Städten durchgeführt wird, in denen ein medizinisches Großlabor vorhanden ist, sollte die Veranstaltung möglichst in räumlicher Nähe zu diesem Labor stattfinden, um eine zeitliche Verzögerung des Befundergebnisses der ACPA durch lange Transportwege zu vermeiden.

Eine Studiengruppe aus Wien (271) konnte nach ihrer Rheuma Bus-Tour im Jahr 2018, in der 16 österreichische Städte angefahren wurden, eruieren, dass von einem Gesamtkollektiv von 647 Probanden 27 (4 %) die Erstdiagnose einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis erhielten. Ferner zog diese Studiengruppe aus ihrer Studie die Schlussfolgerung, dass es ein deutliches Defizit über Kenntnisse von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und über das Bewusstsein für diese Erkrankungen gibt, besonders in ländliche Regionen (271). In der vorliegenden Studie im Rahmen der Rheuma-Bus-Tour 2018 konnten ähnliche Werte eruiert werden: Von einem Patientenkollektiv (CRP negativ) von 626 erhielten 16 Patienten, also etwa 3 % die Erstdiagnose einer chronisch-entzündlichen Gelenk-oder Wirbelsäulenerkrankung. Von den 144 CRP positiv getesteten Patienten erhielten rund 27 % die Erstdiagnose einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass vor allem die Ergebnisse des FFbH-R Fragebogens in der CRP negativen und CRP positiven Gruppe sich statistisch signifikant unterschieden: Die CRP negative Gruppe hatte keine körperliche Funktionseinschränkung; die CRP positive jedoch eine mäßig reduzierte Einschränkung. Westhoff, Listing und Zink (2000) gaben in ihrer Studie über 2177 RA-Patienten der Datenbank Berlin einen Cut-off Wert von 67 % (FFbH-R Kapazität) für eine Behinderung mit deutlich reduzierter Funktionskapazität (FFbH) an. Von diesen Patienten mit einem FFbH-Score von 67 % und weniger benötigen jedoch nur 1 % der Patienten eine externe Hilfe bezüglich Aktivitäten, die die Hygiene, das Ankleiden, die Mobilität oder die Nahrungsaufnahme betrafen (272). Auch in unserer Studie zeigte sich ein FFbH-Score bei den CRP-Positiven von unter 67 % (nämlich 65 %); sie besaßen jedoch im Mittel alle eine gute Lebensqualität (WHO-5 16 Punkte). Dies findet Übereinstimmung mit der Angabe, dass lediglich 1 % der Probanden, die einen FFbH-Score von <67 % besitzen, externe Hilfe benötigen. Ab einem Cut-off Wert von <58 % des FFbH-Scores benötigen jedoch laut Westhoff et al. (2000) schon beachtliche 50 % der Patienten externe Hilfe zur Bewältigung privater alltäglicher Aktivitäten. So kamen Westhoff et al. zu dem Entschluss, dass der FFbH-R Score ein valider Prädiktor zur Detektion für die Notwendigkeit externer Hilfe zur Bewältigung der Alltagsaktivität darstellt (272). Die Ergebnisse des FFbH-R Fragebogens mit der Annahme einer reduzierten Funktionsfähigkeit der Patienten stellen somit eine wichtige Säule in der Detektion der Erstdiagnose einer chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankung dar mit dem Erfordernis zur Bereitstellung externer Hilfe.

Auch stellten Westhoff et al. (2000) fest, dass es eine signifikante Assoziation zwischen einer reduzierten physischen Aktivität und der Notwendigkeit zur Bereitstellung einer externen Hilfe im Hinblick auf die Bewältigung von Alltagsaktivitäten gibt (272). Ist die physische Aktivität stark beeinträchtigt, besteht ein 5-mal höheres Risiko für die Notwendigkeit externer Hilfe (272). In unserer Studie zeigten sich jedoch in beiden Gruppen, CRP positiv versus Kontrollgruppe CRP negativ, die physische Aktivität mäßig reduziert. Das Fehlen signifikanter Unterschiede könnte hier auf ein generell niedriges Aktivitätsniveau des Patientenkollektiv hindeuten.

In der vorliegenden Studie hatten die Probanden beider Gruppen (CRP positiv und CRP negativ) Mittelwerte von 16 Punkten im PHQ-9, welcher zur Erfassung einer depressiven Episode dient. Entsprechend der offiziellen Interpretationstabelle des PHQ-9-Fragebogens entspricht dies einer mittelgradigen depressiven Episode. Da keine signifikanten Unterschiede bestanden, könnte das Gesamtkollektiv im Mittel depressiv verstimmt sein. Die Probanden könnten

jedoch auf Grund eben einer depressiven Episode eine mäßige physischen Aktivität im BQHPA-Fragebogen besitzen. Betrachtet man dies jedoch mit den Ergebnissen des WHO-5-Fragebogens, der in beiden Gruppen nachwies, so besteht eine gute Lebensqualität und ein gutes Wohlbefinden. Der PHQ-9-Fragebogen bezieht sich jedoch ausschließlich auf die Selbstauskünfte des Patienten. Der Verdacht auf das Vorliegen einer mittelgradigen Depression muss letztendlich durch den behandelnden Arzt durch Hinzuziehung weiterer anamnestischer Informationen geprüft werden. Dabei ist zusätzlich zu überprüfen, wie gut der Patient den Fragebogen verstanden hat.

Entsprechend dem Schweregrad (WHO-5-Score ≤ 10) sollte bereits im Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung eine weitergehende fachärztliche Depressionsdiagnostik mit dem Beginn einer psychotherapeutischen Intervention und gegebenenfalls einer Psychopharmakotherapie neben der psychosomatischen Grundversorgung durch den zuständigen Hausarzt stattfinden. Diese Maßnahmen sind von großer Bedeutung im Hinblick auf eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität der Patienten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie nach Auswertung des WHO-5 Fragebogens bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, so insbesondere die ADAPThera-Studie, dass bereits im Frühstadium einer chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung in nahezu der Hälfte der Betroffenen ein gehäuftes Auftreten von depressiven Verstimmungszuständen vorliegt, deren Phasenlänge sich durch die heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten deutlich verkürzen lässt (82, 86, 98-100).

Limitationen dieser Querschnittsstudie stellten zum einen der Patientenumfang, aber auch das Patientenkollektiv dar. Die Anzahl des Gesamtkollektiv betrug beachtliche 853 Patienten, welche jedoch im Vergleich zu einigen anderen Studien (Westhoff et al., 2000), die mit einem Kollektiv von über 1200 Probanden arbeiten, geringer ausfällt. Je mehr Teilnehmer das Gesamtkollektiv aufweist, desto aussagekräftiger können die Ergebnisse der Studie sein. Ferner lag das mittlere Alter des Kollektivs dieser Studie zwischen 45 und 60 Jahren. Der Erkrankungsbeginn einer SpA ist bekannterweise jedoch zwischen 16 und 40 Jahren, sodass die Gruppe SpA in den Ergebnissen nicht ausreichend dargestellt werden kann. Bekanntlich steigen die Komorbiditäten mit steigendem Lebensalter an, was wiederum den positiven CRP-Schnelltest verfälschen könnte (Falsch-Positiv). Der BQHPA-Fragebogen zeigte, dass das Patientenkollektiv generell ein niedriges Aktivitätsniveau besitzen könnte, was die Ergebnisbeurteilung erschwert und verfälscht.

8 Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Landewé 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.
2. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):861-70.
3. Schwarting A. From ADAPTERA to Rheuma-VOR: concept of coordinated cooperation to improve the quality of rheumatology care. *Aktuelle Rheumatologie.* 2018;43(5):406-9.
4. Zink A, Mau W, Schneider M. Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen. *Der Internist.* 2001;42(2):211-22.
5. Voigt A, Seipelt E, Bastian H, Juche A, Krause A. Verbesserte Frühdiagnostik rheumatischer Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2018;77(9):844-9.
6. 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.
7. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3537-46.
8. 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.
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
10. Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland—eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). 2017.
11. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2016;75(8):819-27.
12. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek H, Mau W, et al. Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie—Update 2016. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2017;76(3):195-207.
13. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2014;73(2):115-22.

14. 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.
15. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
16. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):793-800.
17. Zink A, Minden K, List S. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft.* 2010;49:3-38.
18. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2020;79(1):1-38.
19. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):86-90.
20. Köhm M, Behrens F. [Diagnosis and therapy of early psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2012;71(1):46-52.
21. Braun J, Schwarting A, Hammel L, Legeler C, Wimmer P, Färber L, et al. [Medical care situation of patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Germany : Medical care situation of patients with spondyloarthritis (SpA): ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) from the perspective of rheumatologists in private practice and hospitals in Germany-Results of the research project "SpA Loop-Life of Outpatients"]. *Z Rheumatol.* 2019;78(4):372-81.
22. Reich K, Krüger K, Mössner 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.
23. Veale DJ, FitzGerald O. Psoriatic arthritis--pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S27-33.
24. Härle P. Screening und Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2013;72(8):764-70.
25. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. [Early axial spondyloarthritis. Diagnostic approach and screening]. *Z Rheumatol.* 2012;71(1):19-26.
26. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Epidemiologie und Versorgung im Bereich der Spondylarthropathien. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2002;61(1):30-8.
27. Rudwaleit M, Sieper J. Diagnose und Frühdiagnose der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2004;63(3):193-202.
28. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
29. Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol.* 1999;58(1):21-30.

30. Luque Ramos A. Rheumatoide Arthritis: viele Begleiterkrankungen und schlechte Versorgung. *Akt Rheumatol.* 2019;58.
31. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol.* 2019;46(6):564-71.
32. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1767-80.
33. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):885-906.
34. Krüger K. Erfassung von Komorbiditäten. Springer; 2014.
35. Westhoff G, Weber C, Zink A. Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2006;65(6):487-96.
36. Albrecht K. Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2014;139(37):1844-8.
37. Krüger K, Kneitz C. Komorbiditäten–ihre Rolle im Treat-to-Target-Konzept für die rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2019;78(5):422-8.
38. Albrecht K, Zink A. Versorgungssituation der rheumatoiden Arthritis in Deutschland. *Aktuelle Rheumatologie.* 2018;43(05):369-74.
39. Radner H, Yoshida K, Hmamouchi I, Dougados M, Smolen JS, Solomon DH. Treatment Patterns of Multimorbid Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from an International Cross-sectional Study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1099-104.
40. 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.
41. Meissner Y, Richter A, Manger B, Tony HP, Wilden E, Listing J, et al. Serious adverse events and the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis: results from the German RABBIT cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1583-90.
42. Krüger K, Nüßlein H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *rheuma plus.* 2019;18(5):171-7.
43. Krüger K. Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. *Der Internist.* 2018;59(4):341-51.
44. Thielscher C, Klotz S. Innere Medizin und Allgemeinmedizin: Stand der Versorgung und Herausforderungen. *Handbuch Medizinökonomie I: Springer; 2021.* p. 391-411.
45. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
46. Kooperativer AR. Daten der Kerndokumentation 2016.

47. Kleinert S, Krueger K. Kardiovaskuläre Komorbidität und ihre Risikofaktoren bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011;70(6):464-72.
48. Krüger K. Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016;75(2):173-82.
49. Seidel W, Hecker M, Wagner U, Häntzschel H. Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläre Komplikationen. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2006;65(6):482-6.
50. John H, Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):575-9.
51. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):99-110.
52. Krause A, Rubbert-Roth A. Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(3):228-35.
53. 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.
54. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):445-58.
55. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12.
56. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1571-9.
57. 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.
58. 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.
59. Müller-Ladner U, Frommer K, Karrasch T, Neumann E, Schäffler A. Der Einfluss von Adipositas auf die Krankheitsaktivität bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2021;80(4):353-61.
60. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
61. Thrum S. Adipositas und Autoimmunität. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(4):348-50.
62. Exley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol*. 2014;223(2):R41-8.

63. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):447-50.
64. Garn H, Bahn S, Baune BT, Binder EB, Bisgaard H, Chatila TA, et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):47-56.
65. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-85.
66. Daïen CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open.* 2015;1(1):e000012.
67. McCulley CB, Barton JL, Cannon GW, Sauer BC, Teng CC, George MD, et al. Body mass index and persistence of conventional DMARDs and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):422-8.
68. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev.* 2006;27(5):449-67.
69. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
70. Toussirot E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Coury F, Gaudin P, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):224.
71. Tulusso B, Gigante MR, Alivernini S, Petricca L, Fedele AL, Di Mario C, et al. Chemerin and PEDF Are Metaflammation-Related Biomarkers of Disease Activity and Obesity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:207.
72. 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(1):86.
73. 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.
74. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1273-7.
75. Lespessailles E, Hammoud E, Toumi H, Ibrahim-Nasser N. Consequences of bariatric surgery on outcomes in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):83.
76. Xu F, Yu C, Li DG, Yan Q, Zhang SX, Yang XD, et al. The outcomes of bariatric surgery on rheumatoid arthritis disease activity: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):3167.
77. Rosas J, Llinares-Tello F, Senabre-Gallego JM, Barber-Vallés X, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, et al. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):145-8.

78. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):875-81.
79. Højgaard P, Grintborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2191-9.
80. Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol*. 2012;13(8):707-12.
81. Lupoli R, Pizzicato P, Scalera A, Ambrosino P, Amato M, Peluso R, et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):297.
82. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1785-94.
83. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2136-48.
84. Baerwald C, Manger B, Hueber A. [Depression as comorbidity of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2019;78(3):243-8.
85. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1013-9.
86. 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.
87. Simões D, Araújo FA, Monjardino T, Severo M, Cruz I, Carmona L, et al. The population impact of rheumatic and musculoskeletal diseases in relation to other non-communicable disorders: comparing two estimation approaches. *Rheumatol Int*. 2018;38(5):905-15.
88. Baden-Württemberg P, Bayern B, Hessen N. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression Gruppenselbsterfahrung in der psychotherapeutischen Ausbildung KJP in Ausbildung—Ergebnisse einer Studie in Nordrhein-Westfalen.
89. Albus C, Geiser F. Was ist gesichert in der Therapie depressiver Komorbidität? *Der Internist*. 2019;60(12):1226-34.
90. Geiser F, Kleiman A, Albus C, Conrad R. Angststörungen. *Der Internist*. 2012;53(11):1289-95.
91. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):733-9.

92. Hautzinger M, Kühner C. Psychotherapie im Rahmen eines erfolgversprechenden Behandlungsplans für Depressionen: Die aktualisierte S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. *Verhaltenstherapie*. 2016;26(2):100-7.
93. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(1):71-82.
94. Schneider F, Härter M, Schorr S. S3-leitlinie/nationale versorgungsleitlinie unipolare depression: Springer-Verlag; 2017.
95. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64(1):52-60.
96. Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res*. 2006;60(5):469-76.
97. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):268-78.
98. Gåfvels C, Hägerström M, Nordmark B, Wändell PE. Psychosocial problems among newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):521-9.
99. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Taillefer S, Steele R, Berkson L, et al. Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *J Rheumatol*. 2009;36(2):231-9.
100. Freier D, Englbrecht M, Höhne-Zimmer V, Detert J, Burmester G-R. Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(9):820-31.
101. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):765-75.
102. Murphy H, Dickens C, Creed F, Bernstein R. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res*. 1999;46(2):155-64.
103. Di Lellis MA. Rheumatoide Arthritis erhöht das Risiko für Depressionen. *Aktuelle Rheumatologie*. 2019;44(01):20-.
104. Kuriya B, Joshi R, Movahedi M, Rampakakis E, Sampalis JS, Bombardier C. High Disease Activity Is Associated with Self-reported Depression and Predicts Persistent Depression in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1101-8.
105. Hellmich B, Merkel F, Weber M, Gross W. Frühdiagnostik chronisch entzündlicher Systemerkrankungen. *Der Internist*. 2005;46(4):421-32.
106. Lorenz H-M, Wendler J, Krause A. Verbesserung der Prognose durch frühzeitige Therapie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(5):396-403.

107. Schneider M, Baseler G, Funken O. Management der frühen rheumatoiden Arthritis: Interdisziplinäre Leitlinie [Management of early rheumatoid arthritis: Interdisciplinary guideline. *Z Rheumatol* 79 (Suppl 1): 1–38. 2020.
108. Fiehn C, Baraliakos X, Edelmann E, Froschauer S, Feist E, Karberg K, et al. Aktueller Stand, Ziele und Qualitätsstandards der ambulanten Versorgung in der Rheumatologie: Positionspapier des Berufsverbandes der deutschen Rheumatologen (BDRh). *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(8):770-9.
109. Braun J, Schwarting A, Hammel L, Legeler C, Wimmer P, Färber L, et al. Versorgungssituation von Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Psoriasisarthritis in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(4):372-81.
110. Proschek D, Rehart S. Sport und rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(5):434-8.
111. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, 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.
112. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):411-27.
113. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):265-70.
114. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):86-97.
115. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:320724.
116. Tang H, Yu R, Liu S, Huwatibieke B, Li Z, Zhang W. Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine*. 2016;6:139-48.
117. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of Aerobic Exercise-A Review. *Front Psychol*. 2015;6:1890.
118. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):40.
119. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):147-58.
120. 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.
121. Sandberg ME, Wedrén S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L, et al. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1541-4.
122. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Roday 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.

123. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF. Community-deliverable exercise and anxiety in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014957.
124. Beider S, Flohr S, Gehlert S, Witte T, Ernst D. Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2021;80(2):113-21.
125. Katz P, Margaretten M, Trupin L, Schmajuk G, Yazdany J, Yelin E. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):81-90.
126. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin*. 2017;13(4):214-20.
127. Katz P, Margaretten M, Gregorich S, Trupin L. Physical Activity to Reduce Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):1-10.
128. 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.
129. 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.
130. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol*. 2019;78(Suppl 1):3-64.
131. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Mørk Hansen T, et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):42-50.
132. Aytakin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):91-7.
133. Abell JE, Hootman JM, Zack MM, Moriarty D, Helmick CG. Physical activity and health related quality of life among people with arthritis. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(5):380-5.
134. Bischoff HA, Roos EM. Effectiveness and safety of strengthening, aerobic, and coordination exercises for patients with osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(2):141-4.
135. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2247-50.

136. Kuipers J, Köhler L. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein. Springer; 2013.
137. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*. 2007;12(4):353-7.
138. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol*. 1993;32(8):717-23.
139. Simón-Campos JA, Padilla-Hernández RO. [Correlation between C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with rheumatoid arthritis disease activity]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(6):591-6.
140. Gruber R, Borgmann S. Immundiagnostik in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(6):541-55.
141. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):731-4, vi-vii.
142. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):814-9.
143. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(5):884-95.
144. Hartung K, Seelig H-P. Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2007;66(3):225-38.
145. Nydegger U, Risch L, Huber A. Labordiagnostik der Entzündung. *Pipette*. 2006;1:6-10.
146. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1477-85.
147. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(3):531-52.
148. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.
149. Fischer-Betz R, Halle M, Schneider M. Entzündungsbedingte kardiovaskuläre Morbidität. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69(8):680-8.
150. Schneider M, Müller-Ladner U. Kardiovaskuläre Komplikationen und Therapiestrategien. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69(8):678-9.
151. Pieringer H, Hoppe U. Warum die rheumatoide Arthritis den Kardiologen braucht. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2013;72(4):361-71.
152. 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.

153. Keyßer G, Schäfer C. Die Rheumatoide Arthritis. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2018;160(1):50-8.
154. Fiehn C, Krüger K. Management der rheumatoiden Arthritis. *Der Internist*. 2016;57(11):1042-51.
155. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
156. Stummvoll G, Nöbauer-Huhmann I-M, Machold K, Köller M. Rheumatoide Arthritis. *Wiener klinische Wochenschrift Education*. 2008;3(3):135-47.
157. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.
158. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol*. 1998;25(12):2324-30.
159. Schett G. Frühe rheumatoide Arthritis. *Der Internist*. 2008;49(3):263-70.
160. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, et al. *Interdisziplinäre Leitlinie management der frühen rheumatoiden Arthritis*. Springer Heidelberg; 2011.
161. Schneider M, Krüger K. Rheumatoide Arthritis–Frühdiagnose und Krankheitskontrolle. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(27-28):477-84.
162. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):924-7.
163. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):6-13.
164. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1921-3.
165. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
166. Fiehn C. Rheumatoide Arthritis–Meilensteine für Klassifikation und Therapie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2011;136(05):203-5.
167. Distler J. Neue molekulare Mechanismen in der Pathophysiologie rheumatologischer Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2018;77(9):766-8.
168. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
169. Huppertz H-I. Neue Kriterien zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis. Springer; 2011. p. 372-4.

170. Reinhold-Keller E. Rheumatoide Arthritis (RA): Frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2016;43(3).
171. Detert J, Bastian H, Burmester G-R. Update Früharthritis und frühe rheumatoide Arthritis. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005;130(33):1891-6.
172. Wollenhaupt J, Krüger K. Frühe und fortgeschrittene rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(1):53-63.
173. Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H. [Color Doppler sonography for investigation of peripheral joints and ligaments]. *Z Rheumatol*. 2010;69(2):164-70.
174. Joshua F, Edmonds J, Lassere M. Power Doppler ultrasound in musculoskeletal disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(2):99-108.
175. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):895-904.
176. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):384-90.
177. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn 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.
178. 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.
179. Saraux A, Berthelot JM, Chalès 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.
180. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *Bmj*. 2015;351:h5079.
181. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, van der Woude D, Ménard 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.
182. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4(2):87-93.
183. 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.
184. Martin-Mola E, Balsa A, García-Vicuna R, Gómez-Reino J, González-Gay MA, Sanmartí R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1043-63.

185. Zink A, Huscher D, Westhoff G. Versorgungsforschung im Kompetenznetz Rheuma– Was leistet sie für die Verbesserung der Versorgung? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2002;61(1):3-12.
186. Ten Brinck RM, Boeters DM, van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil AHM. Improvement of symptoms in clinically suspect arthralgia and resolution of subclinical joint inflammation: a longitudinal study in patients that did not progress to clinical arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):11.
187. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):491-6.
188. Mau W, Thiele K, Lamprecht J. Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(1):11-9.
189. 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.
190. Finzel S, Englbrecht M. Psoriasisarthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011;70(8):685-97.
191. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.
192. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(5):589-604.
193. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
194. Köhm M, Behrens F. Diagnostik und Therapie der frühen Psoriasis-Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(1):46-52.
195. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(1):19-26.
196. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé 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.
197. Braun J, Sieper J. Spondyloarthritiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69(5):425-34.
198. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
199. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7.

200. Edelmann E. Ambulante rheumatologische Versorgung in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(2):123-34.
201. Mittendorf T, Edelmann E, Kekow J, Von Hinüber U, Müller-Brodmann W, Graf von der Schulenburg J-M. Bestandsaufnahme der ambulanten rheumatologischen Versorgung in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2007;66(6):525-32.
202. 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.
203. Benesova K, Lorenz H-M, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, et al. Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(8):722-42.
204. Bundesärztekammer D. Ärztestatistik zum 31. Dezember 2018. 2018.
205. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2018;77(2):35-53.
206. Zink A, Huscher D, Schneider M. Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69(4):318-26.
207. Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A. Diagnosespektrum, Behandlungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69(10):910-8.
208. Westhoff G, Edelmann E, Zink A. Das Zuweiser-Projekt. Symptombdauer bis zur Erstvorstellung beim internistischen Rheumatologen *Rheuma-Management*. 2009;1(2):13-5.
209. Krusche M, Sewerin P, Kleyer A, Mucke J, Vossen D, Morf H. Facharztweiterbildung quo vadis? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(8):692-7.
210. Keyßer G, Baerwald CG, Sieburg M, Boche K, Pfeil A, Kupka TA, et al. Befragung von Rheumatologen in Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen zu Weiterbildungstätigkeit und beruflicher Situation: Kein Ausweg aus der rheumatologischen Unterversorgung. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(5):479-85.
211. Schuch F, Kern P, Kreher G, Krüger K, Wendler J, Fiehn C. *Das Curriculum „Rheumatologische Fachassistenz DGRh-BDRh“ als Weg der Professionalisierung medizinischer Assistenzberufe*. Springer; 2011.
212. Edelmann E, Schuch F, Kalthoff L, Zinke S. Vertragsentwicklung der Selektivverträge in der Versorgungslandschaft Rheuma. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(5):429-38.
213. Edelmann E, Lakomek H, Bessler F, Braun J, Froschauer S, Hellmich B, et al. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) – eine neue Versorgungsebene in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(8):765-73.
214. Schwarting A. Von ADAPTERA zu Rheuma-VOR: Konzept der koordinierten Kooperation zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität. *Aktuelle Rheumatologie*. 2018;43:406-9.

215. 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.
216. 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.
217. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis--is there a window of opportunity? *The Journal of Rheumatology Supplement.* 2007;80:1-7.
218. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Caratti R, Flügge C, Jäniche H, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis: www.leitlinien.rheumanet.org: Springer-Verlag; 2007.
219. Bykerk V, Emery P. Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3519-21.
220. 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.
221. 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. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2019;78(7):660-9.
222. 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.
223. Bundesvereinigung KK. Terminservicestellen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband, Berlin. 2016.
224. Rheinland-Pfalz KV. Versorgungsatlas Rheinland Pfalz 2016. Mainz: KVRLP. 2016.
225. Schubert I. Arzneimittelreport 2017.
226. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1175-83.
227. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom.* 2015;84(3):167-76.
228. Englbrecht M, Alten R, Aringer M, Baerwald CG, Burkhardt H, Eby N, et al. Validation of Standardized Questionnaires Evaluating Symptoms of Depression in Rheumatoid Arthritis Patients: Approaches to Screening for a Frequent Yet Underrated Challenge. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(1):58-66.
229. 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.
230. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 2002. p. 509-15.

231. Richardson LP, McCauley E, Grossman DC, McCarty CA, Richards J, Russo JE, et al. Evaluation of the Patient Health Questionnaire-9 Item for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*. 2010;126(6):1117-23.
232. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica*. 2004;50(4):171-81.
233. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1884-91.
234. Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. Der WHO 5: Ein geeignetes Instrument zur Messung des Wohlbefindens und zum Depressionsscreening bei Diabetikern. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2006;1(S 1):A97.
235. Kohlmann T. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). *Rehabilitation*. 1996;35:I-VIII.
236. Kohlmann T. Die Chronifizierung von Rückenschmerzen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2003;46(4):327-35.
237. Westhoff G. *Handbuch psychosozialer Meßinstrumente: Ein Kompendium für epidemiologische und klinische Forschung zu chronischer Krankheit*: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1993.
238. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Kompletter Version und Kurzform Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2002;2:90-3.
239. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(5):936-42.
240. Wagner P, Singer R, Woll A, Tittlbach S, Bös K. Der Zusammenhang von habitueller körperlicher Aktivität und Gesundheit: Dargestellt an zwei Feldstudien. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2004;12(4):139-47.
241. Florindo AA, Latorre MdRDdO. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2003;9(3):129-35.
242. Hertogh EM, Monnikhof EM, Schouten EG, Peeters PH, Schuit AJ. Validity of the modified Baecke questionnaire: comparison with energy expenditure according to the doubly labeled water method. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2008;5:30.
243. Jacobs DR, Jr., Ainsworth BE, Hartman TJ, Leon AS. A simultaneous evaluation of 10 commonly used physical activity questionnaires. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):81-91.
244. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2007;22(11):1596-602.
245. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama*. 1999;282(18):1737-44.

246. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Hornyak R, McMurray J. Validity and utility of the PRIME-MD patient health questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: the PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):759-69.
247. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med.* 2002;64(2):258-66.
248. Whicher J. C-reaktives Protein (CRP) In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*, 5. Aufl TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main. 1998:S717-S24.
249. Holzinger D, Föll D. Biomarker für chronisch-entzündliche Erkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2015;163(4):381-91.
250. Theuerkauf B. *Silent Inflammation–Chronisch Krank. Basistherapie durch Unterstützung des körpereigenen Entgiftungssystems* Thaden: QKD. 2019.
251. Feist E, Häupl T. Labordiagnostik bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Aktuelle Rheumatologie.* 2014;39(01):42-8.
252. Rusch K. Silent Inflammation und Depression. *Erfahrungsheilkunde.* 2018;67(04):212-9.
253. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for "high-sensitivity" C-reactive protein and "low-grade" inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(4):442-6.
254. Schmiedel V. Omega-3 und stille Entzündungen. *Erfahrungsheilkunde.* 2018;67(04):198-204.
255. Pall ML. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO–cycle. *Medical hypotheses.* 2007;69(4):821-5.
256. Potsdam KIL, Ansprechpartner A. ACPA (anti-citrullinierte Protein-Antikörper)-serologische Marker zur Früherkennung und Diagnosesicherung der Rheumatoiden Arthritis.
257. Wahle M, Kling E. Neue Immundiagnostik bei Arthritiden. *rheuma plus.* 2017;16(1):16-22.
258. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 2003;171(2):538-41.
259. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, de Chaisemartin L, Rincheval N, Cornillet M, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):357-62.
260. Köhler L. Arthralgien mit Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2021;80(5):487-8.
261. van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1920-6.

262. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1659-66.
263. Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):793-4.
264. 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.
265. 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. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
266. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101(1):273-81.
267. Rantapää-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.
268. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(2):118-23.
269. Engelmann R, Müller-Hilke B. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2009;68(6):485-90.
270. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
271. Puchner R, Schaffer G, Sautner J, Alkin A, Machold K, Stamm T. Rheumatological care in rural areas : The Rheuma-Bus project 2018. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(3-4):131-6.
272. 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.

9 Anhang

Was bietet Rheuma-VOR?

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen betreffen etwa zwei Prozent der deutschen Bevölkerung. Der aktuelle Mangel an Rheumatologen in ganz Deutschland, vor allem auf dem Land, bedeutet für viele Betroffene eine sehr späte Diagnose. Schmerzen und erhebliche Funktionseinschränkungen sind oftmals die Folge. **Rheuma-VOR**, das Netzwerk für die Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation, hat es sich zum Ziel gesetzt, in drei Bundesländern Strukturen und Behandlungsangebote für Rheumapatienten aufzubauen, damit entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei den betroffenen Menschen früher entdeckt und schneller zielgerichtet behandelt werden können.

Wer steht hinter Rheuma-VOR?

Unter der Leitung der Universitätsmedizin Mainz arbeiten zahlreiche Partner der Patientenversorgung, Forschung und Selbsthilfe aus drei Bundesländern in der Pilotstudie Rheuma-VOR über 3 Jahre gemeinsam daran, Rheumapatienten schneller und lückenlos behandeln zu können: die Medizinische Hochschule Hannover, das Rheumazentrum Saarland des Universitätsklinikums des Saarlandes, das Rheumazentrum Niedersachsen, das ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und die niedergelassenen Rheumatologen und Rheumaorthopäden. Die Hausärzte-Verbände aller drei Bundesländer sowie die drei Landesverbände der Deutschen Rheuma-Liga e.V. und ihr Bundesverband spielen im Netzwerk eine wichtige Rolle bei der Entdeckung, Beratung und Motivation neu erkrankter Patienten. Unterstützt wird das Netzwerk von einer Reihe weiterer Partner wie den Kassenärztlichen Vereinigungen der Bundesländer und Forschungsinstitutionen.

Für wen ist Rheuma-VOR?

Jeder Erwachsene in Rheinland-Pfalz, im Saarland und in Niedersachsen, bei dem gerade die ersten Anzeichen für eine entzündlich-rheumatische Erkrankung auftreten und der noch nicht wegen dieser Krankheit in Behandlung beim Rheumatologen ist, kann in das Netzwerk Rheuma-VOR aufgenommen werden, unabhängig von der Art seiner Krankenversicherung.

Der Aufbau von Rheuma-VOR wird durch den Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BÄ) über drei Jahre gefördert. Der Innovationsfonds fördert in den Jahren 2016-2019 neue Versorgungsformen, die über die bisherige Regelversorgung hinausgehen und diese nachhaltig verbessern.

Wir sind vor Ort

- **04.06.2018**
10.00 Uhr – 16.00 Uhr, Mainz
Theaterplatz
- **05.06.2018**
10.00 Uhr – 17.00 Uhr, Ludwigshafen
Am Berliner Platz
- **06.06.2018**
10.00 Uhr – 17.00 Uhr, Saarbrücken
Trierer Straße 1 (Europagalerei)
- **07.06.2018**
10.00 Uhr – 17.00 Uhr, Trier
Viehmarktplatz
- **08.06.2018**
10.00 Uhr – 16.00 Uhr, Bad Marienberg
Marktplatz

RHEUMA BUSTOUR 2018

04. – 08. Juni 2018
Rheinland-Pfalz
Saarland

Bad Marienberg
Ludwigshafen
Mainz
Saarbrücken
Trier

ARZT-
GESPRÄCHE

RHEUMA
SCHNELLTEST

INNOVATIVE
DIAGNOSTIK

SELBSTHILFE

TIPPS
&
TRICKS

INFO
&
BERATUNG

RHEUMA.VOR
Schnell erkennen. Gezielt handeln.
www.rheuma-vor.de

Schirmherrinnen von Rheuma-VOR sind die Gesundheitsministerin des Landes Rheinland-Pfalz, Sabine Bätzing-Lichtenthäler und die Ministerpräsidentin des Saarlandes, Annelget Kramp-Karrenbauer.

Mehr Informationen zu Rheuma-VOR und aktuelle News über die Rheuma-Bustour finden Sie unter:
www.rheuma-vor.de

Abbildung 32: Rheuma-Bus-Tour 2018, Flyer, Vorderseite

Rheuma kann jeden treffen...

Stife Gelenke, schmerzende Knochen, Muskeln und Sehnen, quälen in Deutschland etwa neun Millionen Menschen. Betroffen sind Junge und Alte, Frauen und Männer – die chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die im Volksmund oft unter nur dem Übergriff „Rheuma“ bekannt sind, können jeden treffen. Rheumatische Erkrankungen haben viele Gesichter und sind oft schwer zu erkennen.

Dabei sind gerade bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen die schnelle und eindeutige Diagnose, die reibungslose Zusammenarbeit von Hausärzten, Rheumatologen, Rheumakliniken und Selbsthilfegruppen vor Ort Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Wenn diese Krankheiten möglichst früh festgestellt und konsequent behandelt werden, lässt sich der Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und die Lebensqualität erhalten.

Um über die ersten Warnzeichen von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie über aktuelle Behandlungs- und Rehabilitationsmöglichkeiten bei Rheuma aufzuklären und zu beraten, fährt der Rheuma-Bus zum zweiten Mal unter der Flagge des Netzwerks Rheuma-VOR durch Rheinland-Pfalz, Niedersachsen und Saarland.

An insgesamt 10 Stationen in Rheinland-Pfalz, dem Saarland und Niedersachsen werden die niedergelassenen Rheumatologen vor Ort sowie die örtlichen Gruppen der Rheuma-Liga und der Vereinigung Morbus Bechterew dazu kommen.

Wir laden alle Betroffenen und Interessierten ganz herzlich ein. Besuchen Sie uns am Rheuma-Bus!

Was bietet der Rheuma-Bus?

- **Rheuma-Schnelltest**
Besteht bei Ihnen der Verdacht auf eine chronisch-entzündlich rheumatische Erkrankung? Machen Sie am Bus einen Schnelltest – ein kurzer Fragebogen, ein kurzer Pleks in den Finger und Sie wissen mehr. Denn: Je früher die Erkrankung entdeckt wird, desto besser bekommt man sie in den Griff!
- **Arztgespräche**
Unsere Ärzte stehen Ihnen im Anschluss für Ihre Fragen zur Verfügung. Erfahren Sie mehr über rheumatische Erkrankungen und die modernen Therapiemöglichkeiten.
- **Selbsthilfe**
Die Landesverbände der Deutschen Rheuma-Liga e.V. und der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) sind vor Ort am Bus. Hier finden Sie Informationen rund um die Angebote zu Bewegung, Seminaren und Schulungen, wohnortnaher Beratung, Aufklärung über Erkrankungen und psychosozialen und sozialrechtlichen Fragen, Erfahrungsaustausch und Gesprächsmöglichkeiten und Infoveranstaltungen und vieles mehr.
- **Tipps & Tricks**
Flaschen und Dosen öffnen, das Hemd zuknöpfen, Blumen schneiden... Die Teams der Rheumazentren bieten praktische Tipps und Tricks für den Alltag. Entdecken Sie Hilfsmittel, die die kleinen Dinge des Alltags erleichtern.
- **Innovative Diagnostik**
Lernen Sie innovative diagnostische Möglichkeiten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen kennen. Werfen Sie mit dem HandScan einen Blick in Ihre Fingergelenke.
- **Info & Beratung**
Lassen Sie sich von den Experten am Rheuma-Bustour persönlich zur Ihrer Situation beraten und tauschen Sie sich mit anderen Betroffenen aus!



Wir sind vor Ort

Kooperatives regionales Rheumazentrum Rheinland-Pfalz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz
Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Prof. Dr. Andreas Schwarding
Telefon 06131 175740, Fax 06131 173492
schwarding@uni-mainz.de

ACURA Kliniken Rheinland-Pfalz
Kaiser-Wilhelm-Str. 9-11, 55543 Bad Kreuznach
Prof. Dr. Andreas Schwarding
Telefon 0671 932230, Fax 0671 932990
andreas.schwarding@kh-acura-kliniken.com

Kooperatives regionales Rheumazentrum Saarland
Medizinische Klinik | Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirnberger Straße, 66421 Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Gunter Altmann
Telefon 06841 16-15364, Fax 06841 16-15371
E-Mail: saarland@rheuma-vor.de

Selbsthilfe

Deutsche Rheuma-Liga | LV Rheinland-Pfalz e.V.
Schloßstraße 1, 55543 Bad Kreuznach
Telefon 0671 834044, Telefax 0671 8340460
info@rheuma-liga-rp.de, www.rheuma-liga-rp.de

Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V.
Schmollerstraße 2b, 66111 Saarbrücken
Telefon 0681 33271, Fax 0681 33284
DRL.Saar@t-online.de, www.rheuma-liga-saar.de

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew
Landesverband Rheinland-Pfalz e.V., c/o Jürgen Seifert
Helmut-Braun-Ring 3, 76761 Rülzheim
Telefon 07272 / 777 81 92
seifert@dmb-rp.de, www.dmb-rp.de

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew
Landesverband Saarland e.V., c/o Angelika Schmidt
Talsstraße 4, 66649 Oberthal, Telefon 06854 802035
angelika.schmidt@dmb-sl.de, www.dmb-sl.de


Prof. Dr. med.
Andreas Schwarding


Prof. Dr. med.
Gunter Altmann


Prof. Dr. med.
Reinhold E. Schmidt









Abbildung 33: Rheuma-Bus-Tour 2018, Flyer, Rückseite

MUSTER

EvaSys	Rheuma-VOR	Rheuma-Bus-Tour 2018	
Universitätsmedizin Mainz, Schwerpunkt Rheumatologie und Immunologie			

Bitte so markieren: Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst.
 Korrektur: Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.

Einführung

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,
 herzlich Willkommen und vielen Dank für Ihre Teilnahme!
 Die Häufigkeiten von rheumatischen Erkrankungen nehmen immer weiter zu.
 In diesem Fragebogen interessieren wir uns für Ihre individuelle Einschätzung Ihrer Lebenssituation mit Ihrer möglichen rheumatischen Erkrankung.
 Die Bearbeitung des Fragebogens dauert max. 10 - 15 Minuten. Die Erfassung und Auswertung Ihrer Daten erfolgt anonym durch den Schwerpunkt Rheumatologie und kann nicht Ihrer Person zugeordnet werden.
 Mit freundlichem Gruß und vielen Dank
 Matthias Dreher (dreher@uni-mainz.de)

Einverständniserklärung zur Teilnahme am Rheuma-Frühdiagnose-Fragebogen

Ihre Teilnahme ist freiwillig und anonym. Alle erhobenen Daten werden entsprechend den datenschutzrechtlichen Bestimmungen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz berücksichtigt und gemäß der Vorschriften des Landesdatenschutzes gesichert und gelöscht.
 Es werden keine Anstrengungen zur Reidentifizierung Ihrer Personen unternommen werden.
 Um die Lesbarkeit des Fragebogens zu vereinfachen, wird auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet.
 Mit Ihrer Teilnahme an dieser Erhebung erklären Sie sich damit einverstanden, dass die Daten zur Verarbeitung innerhalb wissenschaftlicher Arbeiten genutzt werden dürfen.

Ich habe den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich erkläre mich bereit an der Studie teilzunehmen und die folgenden Fragen zu beantworten. Einzelne Fragen können unbeantwortet bleiben. Ich bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten anonymisiert (d.h. ohne Angaben von Name, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und von Seiten der projektbeauftragten Personen der Universitätsmedizin ausgewertet werden. Die Weitergabe an Dritte erfolgt ausschließlich in aggregierter Form, und kann daher nicht meiner Person zugeordnet werden kann.

0. Vom Arzt auszufüllen

0.1 Ergebnis Schnelltest: C-reaktives Protein
 Negativ Positiv

0.2 Ergebnis Schnelltest: Antikörper für citrullinierte Peptide
 Negativ Positiv

0.3 Ergebnis Schnelltest: HandScan - Optischer Score

--	--	--	--	--

BITTE AB "1. Vorscreening" auf der RÜCKSEITE AUSFÜLLEN --> DANKE

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Rheuma-VOR

Rheuma-Bus-Tour 2018

 Electric Paper
TAUSCHUNGSGESTER

1. Vorscreening

	Ja	Nein
Haben Sie Gelenkschmerzen seit mehr als 6 Wochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie jemals Gelenkschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an Gelenkschwellungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an Gelenkschwellungen an ZWEI oder MEHR Gelenken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie eine morgendliche Steifigkeit der Gelenke, die länger als 30 Minuten anhält?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie jemals Rückenschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treten die Rückenschmerzen v.a. nachts, frühmorgens auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bessern sich die Rückenschmerzen bei Bewegung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es in Ihrer Familie "Rheuma"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter nächtlichen Schweißausbrüchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie ungewollt an Gewicht verloren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter allgemeiner Schwäche und "Energieverlust"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an Muskelschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an Schuppenflechte (Psoriasis)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an Hautveränderungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind Sie sonnenempfindlich (nicht der normale Sonnenbrand)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie ein trockenes Gefühl ("Sand") in den Augen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie häufiger Augenentzündungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie ein Brötchen ohne Flüssigkeit zu sich nehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie Schluckbeschwerden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verfärben sich Ihre Finger, Hände bei Kälte weiß?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Allgemein

2.1. Rheumahistorie

Haben Sie eine diagnostizierte rheumatische Erkrankung?

Ja Nein

Falls ja, seit wie vielen Jahren?

Falls ja, welche rheumatische Erkrankung haben Sie?

Rheumatoide Arthritis Psorias Arthritis Spondyloarthritis (z.B. Morbus Bechterew)

Kollagenose (z.B. Lupus erythematodes) andere

Falls Sie andere angekreuzt haben, welche rheumatische Erkrankung wurde bei Ihnen diagnostiziert?

2.2 Zum wie vielen Mal nehmen Sie an der Rheuma-Bus-Tour teil?

1 2 3
 4 5 ≥ 6

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Rheuma-VOR

Rheuma-Bus-Tour 2018



3. Fragen zu Ihrer körperlichen Aktivität [Fortsetzung]

3.7 Was machen Sie in Ihrer Freizeit?

Schwitzen (Aktivitäten bei denen Sie ins schwitzen kommen)
Sport
Fernsehen / PC- / Videospiele
Spaziergehen
Fahrradfahren

nie	selten	manchmal	oft	immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.8 Wie viele Minuten pro Tag laufen Sie bzw. fahren Sie Fahrrad (z.B. zur Arbeit, zum Einkaufen etc.?)

<5 5-15 15-30
 30-45 >45

4. PHQ-9 Symptomatik

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

4.1 Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten
4.2 Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit
4.3 Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf
4.4 Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben
4.5 Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen
4.6 Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben

4.7 Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen
4.8 Waren Ihre Bewegungen 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?
4.9 Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten

Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als 50% der Tage	Beinahe jeden Tag
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Rheuma-VOR

Rheuma-Bus-Tour 2018

 Electric Paper
QUALIFONDSYSTEME

5. FFbH – Funktionsfragebogen Hannover

	Nein oder nur mit Hilfe	Ja aber mit Mühe	Ja
5.1 Können Sie Brot streichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2 Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3 Können Sie mit der Hand schreiben? (Mindestens eine Postkarte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.4 Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.5 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"/>
5.6 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"/>
5.7 Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.8 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"/>
5.9 Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.10 Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.11 Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.12 Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.13 Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.14 Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.15 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"/>
5.16 Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.17 Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.18 Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. WHO-5-Wohlbefindens-Index

	Die ganze Zeit	Meistens	Etw. mehr als 50%	Etw. weniger als 50%	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
In den letzten zwei Wochen						
... war ich froh und guter Laune	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>

F14291U0P6PLOVO

23.04.2018, Seite 6/6

MUSTER

Abbildung 39: Fragebogen Rheuma-Bus-Tour 2018, Seite 6/6

	Befunde	Punktzahl
Gelenkbefall	1 mittleres/großes Gelenk	0
	> 1 mittleres/großes Gelenk, nicht symmetrisch	1
	> 1 mittleres/großes Gelenk, symmetrisch	1
	1-3 kleine Gelenke	2
	4-10 kleine Gelenke	3
	> 10 Gelenke einschließlich kleiner Gelenke	5
Serologie (Rheuma-Faktor + Antikörper gegen citrullinierte Peptide [ACPA])	Weder Rheuma-Faktor noch ACPA positiv	0
	Mind. 1 Test schwach positiv	2
	Mind. 1 Test stark positiv	3
Dauer der Synovitis	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1
Akute-Phase-Proteine (CRP + BKS)	Weder CRP noch BKS erhöht	0
	CRP oder BKS erhöht	1

Tab.1 ACR-EULAR-Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 2010. Klassifikation als RA bei Erreichen von ≥ 6 Punkten möglich [4]. Voraussetzungen für die Anwendung der Kriterien:
 1. Gesicherte Synovitis in mindestens einem Gelenk.
 2. Alle in Frage kommenden Differenzialdiagnosen sind ausgeschlossen.
 3. Keine typischen Erosionen in mindestens drei Gelenken im Röntgenbild (falls vorhanden, gilt die RA bereits als gesichert).

Abbildung 40: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 2010

Anhang 1: Klassifikationskriterien der RA

ACR – Klassifikationskriterien der RA von 1987

Diese Kriterien wurden entwickelt, um Patienten für Studien als an etablierter RA erkrankte zu klassifizieren (Arnett 1988). Dieses ist der Fall, wenn mindestens 4 der 7 Kriterien erfüllt sind.

Zeichen und Symptome	Kommentare / Ausführungen
■ Morgensteifigkeit	> 1 Std. für > 6 Wochen
■ Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellung oder Erguss > 6 Wochen
■ Arthritis an Hand- oder Fingergelenken	Befall mindestens eines Hand-Metacarpophalangeal- oder proximalen Interphalangealgelenkes > 6 Wochen
■ Symmetrische Arthritis ■ gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion)	mindestens eine Region > 6 Wochen mögliche Regionen: ■ Metacarpophalangealgelenke (MCP) ■ proximale Interphalangealgelenke (PIP) ■ Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP)
■ Subkutane Rheumaknoten	objektiv beobachtete subkutane Knoten
■ Rheumafaktornachweis	mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt
■ Radiologische Veränderungen	typische Veränderungen der dorsovolaren Aufnahme von Hand und Handgelenk

Abbildung 41: ACR- Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 1987

Tab. 1 Haupt- und Nebensymptome einer depressiven Episode nach ICD-10	
Hauptsymptome (2/2/3)	Zusatzsymptome (2/3–4/4≤)
Depressive Stimmung an fast allen Tagen, die meiste Zeit des Tages	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
Verlust von Interesse oder Freude	Vermindertem Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl, negatives Selbstbild, Selbstvorwürfe
Große Müdigkeit und schnelle Ermüdbarkeit (fehlende Antriebsenergie)	Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit
	Negative und pessimistische Zukunftsperspektive
	Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
	Schlafstörungen
	Verminderter Appetit
Der Schweregrad der entsprechenden Episode richtet sich nach der Anzahl vorhandener Haupt- und Nebensymptome mit folgender Graduierung: leichte Episode = 2 Haupt- und Nebensymptome, mittelschwere Episode = 2 Haupt- und 3 bis 4 Nebensymptome, schwere Episode = 3 Haupt- und mindestens 4 Nebensymptome. Die entsprechenden Symptome müssen mindestens über einen Zeitraum von 14 Tagen vorhanden sein – bei schweren depressiven Episoden kann die Diagnose allerdings auch schon nach kürzerer Dauer der Symptome bei entsprechender Schwere gestellt werden.	

Abbildung 42: Haupt- und Nebensymptome einer depressiven Episode nach ICD-10

Tab. 2 Somatisches Syndrom als häufige Begleiterscheinung einer depressiven Episode
Verlust von Freude und Interesse an normalerweise angenehmen Aktivitäten
Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
Frühmorgendliches Erwachen (mindestens 2 h vor der gewohnten Zeit)
Morgentief
Objektiver Befund psychomotorischer Hemmung oder Agitiertheit
Gewichtsverlust (häufig mehr als 5% Körpergewicht im letzten Monat)
Deutlicher Appetitverlust
Deutlicher Libidoverlust
Sobald mindestens 4 der vorgenannten Kriterien berichtet werden, kann gemäß ICD-10 das Vorliegen eines somatischen Syndroms diagnostiziert werden.

Abbildung 43: Somatisches Syndrom, Begleiterscheinung einer depressiven Episode

WHO-5 Wohlfühltest (WHO-Five Well-being index)

Wählen Sie zu jeder Aussage jeweils eine Antwort, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich *in den letzten 2 Wochen* gefühlt haben.

In den letzten zwei 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	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Erläuterung: Summenwert: 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 25 das beste.

Prozentwert (= Summenwert x 4): 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

Ihr Summenwert: _____

Ihr Prozentwert : _____

Summenwert 25-13: Dieses Ergebnis spricht für ein gutes Wohlbefinden. Ihre Lebensqualität ist momentan nicht beeinträchtigt.

Summenwert < 13 Punkte: Eine behandlungsbedürftige Überlastung, ein Burnout oder eine Depression können nicht sicher ausgeschlossen werden. Geringe Wohlfühlwerte rechtfertigen noch keine Diagnose. Sie sind jedoch ein ausreichender Grund, eine gezielte Diagnostik durchführen zu lassen.

Hintergrund: Der WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt und hat seine Eigenschaften als hervorragendes Depressions-Screening weltweit in einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien belegt.

Quelle: Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksberg General Hospital, DK-3400 Hillerød.

Abbildung 44: WHO-5 Wohlfühltest

Anhang 6: Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.

Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten			
1 Ja	2 Ja, aber mit Mühe	3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe	
Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen	Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen	Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft	
	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1. Können Sie Brot streichen?	1	2	3
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	1	2	3
3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	1	2	3
4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	1	2	3
5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	1	2	3
6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	1	2	3
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	1	2	3
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerkrümeltes Papier) vom Fußboden aufheben?	1	2	3
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	1	2	3
10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	1	2	3
11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	1	2	3
12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	1	2	3
13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	1	2	3
14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	1	2	3
15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	1	2	3
16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	1	2	3
17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	1	2	3
18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	1	2	3

Abbildung 45: Funktions-Fragebogen Hannover - FFBH

Anhang C: Questionnaire for the Measurement of Habitual Physical Activity in Epidemiological Studies (BQHPA) (Baecke et al. 1982)

Welche Tätigkeit üben Sie hauptberuflich aus?

Bei der Arbeit sitze ich (zutreffende Antwort bitte ankreuzen)

nie immer selten manchmal häufig

Bei der Arbeit stehe ich

nie immer selten manchmal häufig

Bei der Arbeit gehe ich

nie immer selten manchmal häufig

Bei der Arbeit hebe ich schwere Gewichte

nie immer selten manchmal häufig

Bei der Arbeit schwitze ich

sehr häufig häufig manchmal selten sehr selten

Im Vergleich zu anderen Personen meines Alters finde ich meine Arbeit

viel schwerer schwerer genauso schwer leichter viel leichter

Treiben Sie Sport?

ja nein

Wenn ja,

welche Sportart betreiben Sie am häufigsten?

Wie viele Stunden in der Woche betreiben Sie diesen Sport?

< 1 h 1-2 h 2-3 h 3-4 h > 4 h

Abbildung 46: BQHPA-Fragebogen, Seite 1/2

Wie viele Monate im Jahr betreiben Sie diese Sportart?

< 1 Monat 1-3 Monate 4-6 Monate 7-9 Monate > 9 Monate

Fall Sie noch eine weitere Sportart betreiben, um welche Sportart handelt es sich?

Wie viele Stunden in der Woche betreiben Sie diesen Sport?

< 1 h 1-2 h 2-3 h 3-4 h > 4 h

Wie viele Monate im Jahr betreiben Sie diese Sportart?

< 1 Monat 1-3 Monate 4-6 Monate 7-9 Monate > 9 Monate

Im Vergleich zu anderen Personen meines Alters ist meine körperliche Aktivität in der Freizeit

viel größer größer etwa gleich geringer viel geringer

In meiner Freizeit schwitze ich

sehr oft oft manchmal selten nie

In der Freizeit treibe ich Sport

nie selten manchmal oft sehr oft

In meiner Freizeit gehe ich zu Fuß

nie selten manchmal oft sehr oft

In meiner Freizeit fahre ich mit dem Fahrrad

nie selten manchmal oft sehr oft

Wie viele Minuten gehen Sie zu Fuß und/oder fahren Sie mit dem Fahrrad pro Tag zur Arbeit, Schule und zum Einkaufen? (Hin- und Rückweg)

< als 5 min 5-15 min 15-30 min 30-45 min > als 45 min

Abbildung 47: BQHPA- Fragebogen, Seite 2/2

STEPPED CARE KANTON BERN
PHQ-9-Fragebogen

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	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Verminderter Appetit oder übermässiges Bedürfnis, zu essen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil zappelig, ruhelos und hatten einen stärkeren Bewegungsdrang?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
Summen:		<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			+	<input type="text"/>
		Total <input type="text"/>		

Deutsche Übersetzung und Validierung des «Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ)» durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999

Auswertung:
 5 – 9 Punkte: Verdacht auf leichte Depression
 10 – 14 Punkte: Verdacht auf mittelgradige Depression
 15 – 27 Punkte: Verdacht auf schwere Depression

Wenn Sie im Fragebogen 5 oder mehr Punkte erreichen, empfehlen wir Ihnen eine ausführliche diagnostische Abklärung. Nehmen Sie Kontakt mit Ihrem/r Hausarzt/Hausärztin auf. Abklärungen machen auch die Psychotherapeutische Praxisstelle der Universität Bern (Telefon 031 631 45 81) oder die PZM Stepped Care Beratungsstelle (Telefon 031 720 83 33, Montag - Freitag, 9.00 – 12.00 / 13.00 - 16.00 Uhr). Bei Suizidgedanken brauchen Sie sofortige Unterstützung. Im Notfall wählen Sie die Notfall-Telefonnummer 112 oder begeben sich in die Notfallstation des nächsten Spitals.

Abbildung 48: PHQ-9-Fragebogen

10 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich hiermit meinem Doktorvater für die Annahme als Doktoranden und Überlassung des Themas aussprechen.

Mein Dank gilt auch meinem Betreuer, der mir mit vielen Tipps und Anregungen zur Seite stand.

Meiner Familie danke ich von Herzen für die liebevolle Unterstützung während des Studiums und der gesamten Promotion.

11 Tabellarischer Lebenslauf