

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

Erfassung von Einflussfaktoren auf die psychische Gesundheit und die
gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis im Rahmen
der Rheuma-VOR-Studie

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

Vorgelegt von
Lina Judit Schiestl
aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2026

Namensnennung, keine Bearbeitungen (CC-BY-ND-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.08.2026

Diese Arbeit wurde publiziert:

Interrelations of disease activity, health-related quality of life, and mental health in axial spondyloarthritis: the Rheuma-VOR cohort.

Schiestl LJ, Wendt E, Proft F, Hoeper K, Witte T, Assmann G, Schwarting A, Dreher M.

Frontiers in Medicine 2026 May 13

13;13:1823684. doi: 10.3389/fmed.2026.1823684. PMID: 42210919; PMCID: PMC13212132.

„Neun Zehntel unseres Glückes beruhen allein auf der Gesundheit.

Mit ihr wird alles eine Quelle des Genusses;
ohne sie vermag kein äußeres Gut uns Freude zu machen.“

A. Schopenhauer

(aus Aphorismen zur Lebensweisheit, 1851)

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Spondyloarthritis.....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Diagnosekriterien und Klassifikation.....	3
2.1.3 Epidemiologie.....	4
2.1.4 Ätiologie und Pathogenese.....	5
2.1.5 Klinik.....	7
2.1.6 Diagnostik.....	8
2.1.7 Therapie.....	11
2.1.8 Prognose.....	11
2.1.9 Komorbiditäten der axialen Spondyloarthritis.....	12
2.1.10 psychiatrische Komorbiditäten.....	13
2.2 Lebensqualität.....	19
2.2.1 Begriffserklärung.....	19
2.2.2 Einflussfaktoren auf gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	19
2.2.3 Messung von Lebensqualität.....	21
2.2.4 Lebensqualität bei axSpa Patienten.....	22
2.3 Rheuma-VOR-Studie.....	25
2.3.1 Geschichte von Rheuma-VOR.....	25
2.3.2 Versorgungsstruktur rheumatologischer Patienten in Deutschland.....	26
2.3.3 Projektziele.....	26
3 Material und Methoden.....	28
3.1 Rheuma-VOR.....	28
3.1.1 Ethikvotum.....	28
3.1.2 Netzwerk Rheuma-VOR.....	28
3.1.3 Studienaufbau.....	30
3.2 Erhobene Daten.....	32
3.3 Fragebogen Arzt.....	33
3.3.1 Laborparameter.....	34
3.3.2 Bildgebende Verfahren (Röntgen, MRT).....	34
3.3.3 ASAS.....	36
3.3.4 BASMI.....	37
3.4 Fragebogen Patient.....	38
3.4.1 Patient reported Outcome Fragebögen.....	40
3.4.2 Funktionskapazität mittels FFbH.....	40

3.4.3	Einschätzung der Lebensqualität mittels EuroQoL-5D	42
3.4.4	Einschätzung des Wohlbefindens mittels WHO-5.....	42
3.4.5	Einschätzung der Depressivität mittels PHQ-9	43
3.4.6	Einschätzung der Erschöpfung mittels FACIT-Fatigue	45
3.4.7	Erfassung der Krankheitsaktivität.....	46
3.5	Statistische Auswertung.....	48
4	Ergebnisse.....	50
4.1	Charakterisierung der Patientenkohorte	52
4.1.1	Soziodemographische Charakterisierung der Patientenkohorte.....	52
4.1.2	Krankheitsverlauf vor Erstdiagnose	56
4.1.3	Laborbefunde	57
4.2	Erhebungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	58
4.2.1	Selbsteinschätzung der Patienten.....	58
4.2.2	Krankheitsaktivität.....	59
4.2.3	Lebensqualität, Wohlbefinden und psychische Gesundheit	64
4.3	Ein Jahres Follow-up Untersuchung	68
4.3.1	Soziodemographie	68
4.3.2	Krankheitsverlauf	69
4.3.3	Krankheitsaktivität.....	71
4.3.4	Lebensqualität und Wohlbefinden.....	73
4.3.5	Depressivität und Fatigue	74
4.4	Einflussfaktoren auf Krankheitsaktivität	76
4.4.1	Soziodemographische Einflussfaktoren	77
4.4.2	Krankheitsverlauf als Einflussfaktor	78
4.4.3	Einflussfaktor psychische Gesundheit und Lebensqualität auf die Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit.....	80
4.5	Einflussfaktoren auf die Psyche und Lebensqualität	83
4.5.1	Soziodemographische Einflussfaktoren	84
4.5.2	Einfluss des Krankheitsverlauf	85
4.6	Regressionsanalysen.....	89
4.6.1	Einfluss des Krankheitsverlaufs auf die Krankheitsaktivität	89
4.6.2	Einfluss der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit auf die psychische Gesundheit	89
4.6.3	Einfluss der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit auf die HRQoL	91
5	Diskussion	93
5.1	Soziodemographie und Krankengeschichte der Patientenkohorte.....	94
5.1.1	Soziodemographie und Krankheitsverlauf	94
5.1.2	Krankheitsaktivität und Remission	95
5.1.3	Funktionsfähigkeit	97
5.1.4	Psychische Gesundheit.....	98
5.1.5	Fatigue	100
5.1.6	HRQoL	101

5.2	Stärken und Limitierung	102
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	103
6	Zusammenfassung	105
7	Anhang	107
8	Danksagung.....	113
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	114
10	Literaturverzeichnis.....	118

Abkürzungsverzeichnis

App	Applikation
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis international Society
ASDAS	Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score
axSpa	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
BMD	bone marrow density (Knochendichte)
BMI	Bodymassindex
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CFS	chronisches Fatigue Syndrom
CHERH	Center for Health Economics Research Hannover)
CRP	C-reaktives Protein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAM	extraartikuläre Manifestationen
e.V.	eingetragener Verein
1j-FU	Einjahres-Follow-Up
EULAR	European League against Rheumatism
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
HRQoL	health related quality of life
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
MWU-Test	Mann-Whitney-U Test
ME	myalgische Enzephalomyelitis
MRT	Magnetresonanztomografie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PROM	patient reported outcome measurement
PsA	Psoriasis Arthritis

RA	Rheumatoide Arthritis
RNHRD	Royal National Hospital for Rheumatic Disease
SD	Standardabweichung
SIG	Sacroiliakalgelenk
SP	Stichproben
SW-Test	Shapiro-Wilk-Test
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Healthcare Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: „Bechterew-Kyphose“

Abbildung 2: Klinik der axialen Spondyloarthritis

Abbildung 3: Komorbiditäten der axialen Spondyloarthritis

Abbildung 4: Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode

Abbildung 5: Mit CFS assoziierte Krankheitsbilder

Abbildung 6: negative Einflussfaktoren auf die HRQoL bei axSpa Patienten

Abbildung 7: Ablauf RheumaVor für axSpa Patienten

Abbildung 8: MRT einer jungen Frau mit Knochenmarksödem

Abbildung 9: typisches Röntgenbild bei axSpa

Abbildung 10: Messungspunkte des BASMI Scores

Abbildung 11: axSpa Visiten, aufgeteilt nach Bundesländern

Abbildung 12: Alterverteilung der axSpa Kohorte, aufgeteilt nach Geschlecht

Abbildung 13: BMI der axSpa Kohorte, aufgeteilt nach Geschlecht

Abbildung 14: sportliche Aktivität der axSpa Kohorte in Stunden pro Woche

Abbildung 15: Berufsstatus der axSpa Kohorte bei Studieneinschluss

Abbildung 16: Alter bei Beschwerdebeginn, aufgeteilt nach ICD Diagnoseschlüssel

Abbildung 17: Laborbefunde der axSpa Kohorte

Abbildung 18: ASDAS-Score bei Visite 1

Abbildung 19: BASDAI-Score bei Visite 1

Abbildung 20: BASMI-Score bei Visite 1

Abbildung 21: FFbH-Score bei Visite 1

Abbildung 22: WHO-5 Score bei Visite 1

Abbildung 23: PHQ-9 Score bei Visite 1

Abbildung 24: FACIT-F Score bei Visite 1

Abbildung 25: Verlauf ASDAS

Abbildung 26: Verlauf BASFI

Abbildung 27: Verlauf WHO-5

Abbildung 28: Verlauf PHQ-9

Abbildung 29: Verlauf FACIT-F

Abbildung 30: Scatterplots Krankheitsaktivität

Abbildung 31: Korrelationsheatmap Visite 1

Abbildung 32: Korrelationsheatmap Visite 2

Abbildung 33: Scatterplots psychische Gesundheit

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>ASAS-Klassifikationskriterien nach Rudwaleit</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Expertenkriterien des entzündlichen Rückenschmerzes von Sieper J. et. al.</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>radiologische Klassifizierung der Sakroiliitis</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Einteilung der depressiven Episode nach schwere Graden</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Diagnosekriterien des CFS</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Endpunkte der Studie Rheuma-VOR</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Parameter aus Rheuma-VOR</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Laborparameter aus RheumaVOR</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>ASAS-Kriterien</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Interpretation des FFbH</i>
<i>Tabelle 11:</i>	<i>Interpretation des WHO-5</i>
<i>Tabelle 12:</i>	<i>Auswertung PHQ-9</i>
<i>Tabelle 13:</i>	<i>Auswertung FACIT-F Score</i>
<i>Tabelle 14:</i>	<i>Interpretation des ASDAS-Score</i>
<i>Tabelle 15:</i>	<i>Soziodemographische Daten, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 16:</i>	<i>Krankheitsgeschichte, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 17:</i>	<i>Laborbefunde, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 18:</i>	<i>Ergebnisse PRO, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 19:</i>	<i>ASDAS, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 20:</i>	<i>FFbH Ergebnisse, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 21:</i>	<i>Ergebnisse Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 22:</i>	<i>WHO-5 Ergebnisse, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 23:</i>	<i>PHQ-9 Ergebnisse, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 24:</i>	<i>FACIT Ergebnisse, Gesamtkohorte</i>
<i>Tabelle 25:</i>	<i>Ergebnisse Zusammenfassung psychische Gesundheit und HRQoL</i>
<i>Tabelle 26:</i>	<i>Zusammenfassung soziodemografische Parameter Gesamtkohorte und 1j-FU</i>
<i>Tabelle 27:</i>	<i>Krankheitsgeschichte, Gesamtkohorte und 1j-FU</i>
<i>Tabelle 28:</i>	<i>Ergebnisse PRO, V1 und 1j-FU</i>
<i>Tabelle 29:</i>	<i>Ergebnisse ASDAS, 1j-FU</i>
<i>Tabelle 30:</i>	<i>Ergebnisse FFbH, 1j-FU</i>
<i>Tabelle 31:</i>	<i>Ergebnisse Zusammenfassung Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen, Gesamtkohorte, V1, 1j-FU</i>
<i>Tabelle 32:</i>	<i>Ergebnisse HRQoL, Gesamtkohorte, V1, 1j-FU</i>
<i>Tabelle 33:</i>	<i>Ergebnisse PHQ9, 1j-FU</i>
<i>Tabelle 34:</i>	<i>Ergebnisse FACIT, 1j-FU</i>

<i>Tabelle 35:</i>	<i>Zusammenfassung Ergebnisse psychische Gesundheit, Gesamtkohorte, V1 und 1j-FU</i>
<i>Tabelle 36:</i>	<i>Korrelationen Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen</i>
<i>Tabelle 37:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach BMI</i>
<i>Tabelle 38:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach sportlicher Betätigung</i>
<i>Tabelle 39:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Berufsstatus</i>
<i>Tabelle 40:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach AU</i>
<i>Tabelle 41:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Krankhausaufenthalt</i>
<i>Tabelle 42:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen einer Depression laut WHO-5</i>
<i>Tabelle 43:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen einer Depression laut PHQ-9</i>
<i>Tabelle 44:</i>	<i>Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen von Fatigue laut FACIT</i>
<i>Tabelle 45:</i>	<i>Korrelationen von Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, psychischer Gesundheit und HRQoL</i>
<i>Tabelle 46:</i>	<i>Korrelationen von psychischer Gesundheit und HRQoL</i>
<i>Tabelle 47:</i>	<i>Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach sportlicher Betätigung</i>
<i>Tabelle 48:</i>	<i>Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen einer Remission</i>
<i>Tabelle 49:</i>	<i>Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen hoher Krankheitsaktivität laut BASDAI</i>
<i>Tabelle 50:</i>	<i>Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen von klinisch relevanten Funktionseinschränkungen laut FFbH</i>
<i>Tabelle 51:</i>	<i>Regressionsanalysen, Einfluss Krankheitsaktivität auf die psychische Gesundheit gemäß PHQ9</i>
<i>Tabelle 52:</i>	<i>Regressionsanalysen, Einfluss Krankheitsaktivität auf die HRQoL gemäß EuroQoL-5</i>

Anmerkung

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

1 Einleitung und Zielsetzung

Die axiale Spondyloarthritis (axSpa) ist eine chronische, progrediente und derzeit nicht kurativ behandelbare Erkrankung aus dem Formenkreis der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist früh und häufig vor dem 45. Lebensjahr. Die AxSpa betrifft primär das Achsenskelett, mit typischer Erstmanifestation im Bereich der Iliosakralgelenke (ISG). Pathophysiologisch führt die persistierende synoviale Entzündung zu strukturellen Veränderungen bis hin zur Ausbildung knöcherner Anbauten an der Wirbelsäule. Das klinische Erscheinungsbild ist heterogen und umfasst neben muskuloskelettalen Symptomen auch extraartikuläre Manifestationen, beispielsweise chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). Bei männlichen Patienten ist die initiale Symptomatik der axSpa durch unspezifische, meist tiefsitzende Rückenschmerzen, gekennzeichnet. Frauen zeigen neben dem entzündlichen tiefsitzenden Rückenschmerz und Gelenkschmerzen häufig früh extraartikuläre Manifestationen, sowie eine ausgeprägte unspezifische Fatigue. Aufgrund der hohen Prävalenz muskuloskelettaler Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung, welche auf vielfältige Ursachen, wie degenerative Veränderungen, posturale Fehlbelastungen, Bewegungsmangel oder psychosomatische Ursachen, zurückgeführt werden können, gestaltet sich die frühzeitige Identifikation der Erkrankung in der hausärztlichen Versorgung anspruchsvoll. Im Falle einer axSpa ist die zeitgerechte Überweisung an eine rheumatologische Fachpraxis jedoch essenziell, da nur eine frühzeitige Diagnosestellung und die umgehende Einleitung einer wirksamen krankheitsmodifizierenden Therapie das Fortschreiten struktureller Schäden begrenzen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) verbessern können. Die hausärztliche Versorgung ist durch das Spannungsfeld zwischen ärztlicher Sorgfalt und gesundheitsökonomischer Zurückhaltung geprägt. Das Resultat fehlgeleiteter Überweisungen ist die ineffiziente Nutzung der knappen rheumatologischer Fachkapazitäten, prolongierten Wartezeiten und eine Erhöhung der krankheitsassoziierten Kosten. Vor diesem Hintergrund ist eine strukturierte und zielgerichtete Patientenvorselektion für eine fachärztliche Abklärung von zentraler Bedeutung.

Die multizentrische Proof-of-Concept-Studie Rheuma-VOR verfolgt das Ziel, Patienten mit Verdacht auf rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasisarthritis (PsA) oder axSpa mittels standardisierter Screening-Instrumente und einer zentralen bundeslandzugehörigen Koordinationszentrale gezielt zu triagieren und zeitnah einer rheumatologischen Abklärung zuzuführen. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose erfolgt der Studieneinschluss mit einer einjährigen Nachbeobachtung. Die Datenerhebung umfasst zu Studienbeginn und -ende standardisierte klinische, laborchemische sowie – bei Indikation – bildgebende Untersuchungen. Ergänzend werden vom behandelnden Facharzt für Rheumatologie sowie

von den Patienten standardisierte Fragebögen ausgefüllt, die medizinische und biografische Variablen, Symptomlast, HRQoL, psychisches Wohlbefinden und Komorbiditäten erfassen. Die HRQoL und die Erhebung psychischer Parameter stellen relevante Endpunkt dar, da sie sowohl Aufschlüsse über ein Therapieansprechen als auch über die Tolerierbarkeit der Nebenwirkungen von etwaigen Therapien liefern. Ein somit früher Therapiebeginn stellt bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einen wesentlichen Prädiktor für den langfristigen Krankheitsverlauf dar. Eine verzögerte Diagnosestellung und Therapieeinleitung sind mit einem erhöhten Risiko irreversibler struktureller Schäden am Bewegungsapparat sowie mit der Entwicklung somatischer und psychischer Komorbiditäten assoziiert. Unbehandelte Krankheitsaktivität kann zu einer signifikanten Minderung der HRQoL und zur Manifestation depressiver Symptome führen. Effektive krankheitsmodifizierende Therapien zielen daher nicht allein auf die Reduktion der Krankheitsaktivität, sondern auch auf die nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens ab. Die deutsche S3 Leitlinie definiert daher sogar die Optimierung der Lebensqualität als vorrangiges Behandlungsziel der axSpa.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation werden die HRQoL sowie das psychische Wohlbefinden von Patienten mit axSpA sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch nach einem Jahr systematisch untersucht. Hierzu erfolgt eine umfassende Erhebung unter Anwendung standardisierter und validierter Messinstrumente sowie die detaillierte Erfassung soziodemographischer Merkmale und krankheitsspezifischer Parameter. Ziel ist es, relevante Determinanten der psychischen Gesundheit und Lebensqualität zu identifizieren und so ein vertieftes Verständnis der Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivität, psychosozialen Faktoren und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu gewinnen.

Die aus dieser Untersuchung resultierenden Erkenntnisse sollen einen Beitrag zur evidenzbasierten und patientenzentrierten Versorgung von Menschen mit axSpA leisten. Langfristig kann dieses Wissen dazu beitragen, Betreuungskonzepte ganzheitlicher und zielgerichteter zu gestalten, psychosoziale Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und der Entwicklung bzw. Manifestation psychischer Komorbiditäten mit potenzieller Invalidisierung präventiv entgegenzuwirken.

2 Literaturdiskussion

2.1 Spondyloarthritis

2.1.1 Definition

Die Spondyloarthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung aus dem Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen, deren Hauptmanifestationsort die Wirbelsäule ist. Die Klassifikation erfolgt anhand klinischer Charakteristika und bildgebender Befunde in zwei Hauptformen: die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und die periphere Spondyloarthritis (pSpA). Die axSpA, zu welcher auch die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) zählt, stellt die größte Subgruppe der Spondylarthritiden dar. Sie manifestiert sich hauptsächlich im Achsenskelett durch entzündlichen Rückenschmerz, jedoch sind auch weitere skelettale und extrasklettale Manifestationsorte möglich [39, 203]. Die pSpA ist dagegen überwiegend durch periphere Arthritis, Enthesitiden oder Daktylitiden charakterisiert [114]. In dieser Arbeit wird es, falls nicht anders erwähnt ausschließlich um Patienten mit einer axSpA gehen.

2.1.2 Diagnosekriterien und Klassifikation

Die im Jahr 2009 von Rudwaleit et al. publizierten Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)-Klassifikationskriterien (s. 3.2.4), teilen die axSpA in zwei recht arbiträre Gruppen auf. Eingangskriterium dieser Klassifikation ist der seit drei Monaten bestehende Rückenschmerz, sowie das Patientenalter von unter 45 Jahren bei Symptombeginn. Im Anschluss kann die Verdachtsdiagnose Spondyloarthritis auf zwei Wegen bestätigt werden. Der klinische Arm benötigt einen positiven HLA-B27 Status, sowie zwei oder mehr SpA-Kriterien. Der bildgebende Arm wiederum benötigt als festen Bestandteil eine Sakroilitis, dafür nur ein (oder mehr) SpA-Kriterium. Hierdurch wird zum einen die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis und zum anderen die klassische (=röntgenologische) axiale Spondyloarthritis auch genannt Morbus Bechterew, definiert [203, 207].

Tabelle 1: ASAS-Klassifikationskriterien nach Rudwaleit

Rückenschmerzen ≥ 3 Monate und Alter < 45 Jahre	
HLA-B27 Positivität ≥ 2 SpA Kriterien → klinischer Arm	Sacroiliitis in der Bildgebung ≥ 1 SpA Kriterium → bildmorphologischer Arm
SpA Kriterien - Entzündlicher Rückenschmerz - Periphere Arthritis - Enthesitis (Ferse) - Uveitis	

- Daktylitis
- Psoriasis
- Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa
- CRP Erhöhung
- Positive Familienanamnese für SpA
- HLA-B 27 (gilt nur im bildmorphologischen Arm)
- Gutes Ansprechen auf NSAR

Die beiden Untergruppen stellen keine distinkten Krankheitsbilder dar, sondern unterscheiden laut aktueller deutscher S3 Leitlinie vielmehr ein frühes Krankheitsstadium, in dem es noch nicht zu röntgenologischen Veränderungen kam, von einem späteren, weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit bereits röntgenologisch detektierbaren Veränderungen [114, 207]. Da der Übergang von der erstgenannten Gruppe in die zweite Gruppe jedoch mehrere Jahre dauern kann, oder nicht eintritt, und sich die Patienten der beiden Gruppen stark unterscheiden, wird aktuell diskutiert, ob es sich nicht doch um distinkte Krankheitsbilder handeln könnte [198, 223, 237, 256]. Die ASAS-Klassifikationskriterien wurden in zahlreichen internationalen und multizentrischen Studien validiert und haben sich in der klinischen Forschung als robustes Instrument zur Identifikation von Patienten mit axSpa etabliert [13, 207].

2.1.3 Epidemiologie

Metanalysen und Literaturreviews belegen, dass die Studienlage über die Prävalenz der axSpa weltweit heterogen und insgesamt unzureichend dokumentiert ist [30, 232]. Stolwijk et al zeigten in einer 2016 publizierten Übersichtsarbeit, dass die Prävalenz der axSpa von 0,02 % (95% CI 0.00-0.21) im Afrika südlich der Sahara und 0.35% (95% CI 0.24-0.48) in nord-arktischen Gemeinden variiert [232]. Die große regionale Diskrepanz begründet sich wahrscheinlich im ethnisch unterschiedlichen Auftreten des HLA-B27 Gens und der geringen diagnostischen Kapazität in dritte Welt und Schwellenländern. In Europa lag die Prävalenz laut einer Übersichtsarbeit aus 36 Studien von Dean et al. bis zum Jahr 2014 bei rund 0.0024% [39, 65]. Im Jahr 2016 vom Deutschen Rheuma Forschungszentrum (DRFZ) in der deutschen S3 Leitlinie zur axSpa veröffentlichte Daten zeigen, dass ca. 61,5% der mit M. Bechterew diagnostizierten Patienten, männlich waren und 38,5% weiblich. Das Verhältnis betrug also circa 1:1,6. Bei der Vorstufe der röntgenologisch nicht detektierbaren axSpa war das Geschlechterverhältnis jedoch ausgeglichen. Epidemiologische Analysen deuten darauf hin, dass Männer häufiger und schneller die korrekte Diagnose erhalten als Frauen [112]. Oft werden Frauen vorerst mit der Diagnose Fibromyalgie fehldiagnostiziert und erhalten erst mit hoher zeitlicher Latenz zum Erstsymptom die entsprechende rheumatologische Diagnostik

[19]. Gründe für die zeitliche Diskrepanz in der korrekten Diagnostizierung sind unter anderem die heterogene Erstsymptomatik, mit welcher sich Frauen präsentieren. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen Frauen oft deutlich höhere Krankheitsaktivität und Funktionsbeeinträchtigungen bei gleichem CRP oder weniger radiologischen Veränderungen auf als Männer. Vor allem durch die seit 2009 veröffentlichten ASAS-Klassifikationskriterien, welche einen klinischen Arm, ohne bildmorphologische Schäden beinhalten, konnten mehr Frauen korrekt und zeitnah diagnostiziert werden [9, 28, 140, 224]. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade [39, 81]. In der spanischen Kohortenstudie REGISPONER konnte gezeigt werden, dass HLA-B27 positive Patienten und Patienten mit familiärer Disposition früher symptomatisch werden und oftmals eine höhere Krankheitslast haben, als Patienten deren Diagnose nur sporadisch auftrat [3].

2.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Laut aktueller Studienlage sind die Ursache und die Entstehung der axSpa noch nicht abschließend geklärt. Eine Gen-Umweltinteraktion [196] ist naheliegend, da viele der erkrankten Individuen Träger des HLA-B27 Gens sind [46, 91, 252]. Ob Lifestyle Faktoren die Erkrankung bei prädispositionierten Individuen auslösen können ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Wissenschaftlich belegt ist, dass zum Beispiel Rauchen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist und dass bei Rauchern häufiger rheumatologische Erkrankungen auftreten [210]. Daten zur Ursächlichkeit des Rauchens sind jedoch unzureichend [255]. Bei der axSpa kommt es zu einer aberranten Gewebeantwort, insbesondere innerhalb der Gelenke, welche durch normale mechanische Reizung und Belastung nicht erklärt werden kann [158, 237]. Klinisch äußert sich dies durch Entzündungsherde rund um die Gelenke. Typisch sind hier Enthesitiden, Synovitiden und Osteitiden [237]. Die genaue Ursache für die überschießende Entzündung ist hier bislang ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise auf ein IL-23 und IL-17 assoziiertes Entzündungsgeschehen [139, 225, 237]. Durch die überschießende dauerhafte Entzündung kommt es zu den radiologisch typisch detektierbaren Ossifikationen, den Syndesmophyten, welche sich am äußeren Rand der Zwischenwirbelscheiben befinden und im schlimmsten Fall zur kompletten Versteifung der Wirbelsäule führen können. Das röntgenologische Bild gleicht einem Bambusstamm. Die im Endstadium des Morbus Bechterew bekannte Haltung der Patienten („Buckel“) entsteht durch die eben genannten Versteifungen zwischen den einzelnen Wirbelkörpern [10, 235], s. Abbildung 1.



Abbildung 1.: „Bechterew-Kyphose“ [159]

2.1.5 Klinik

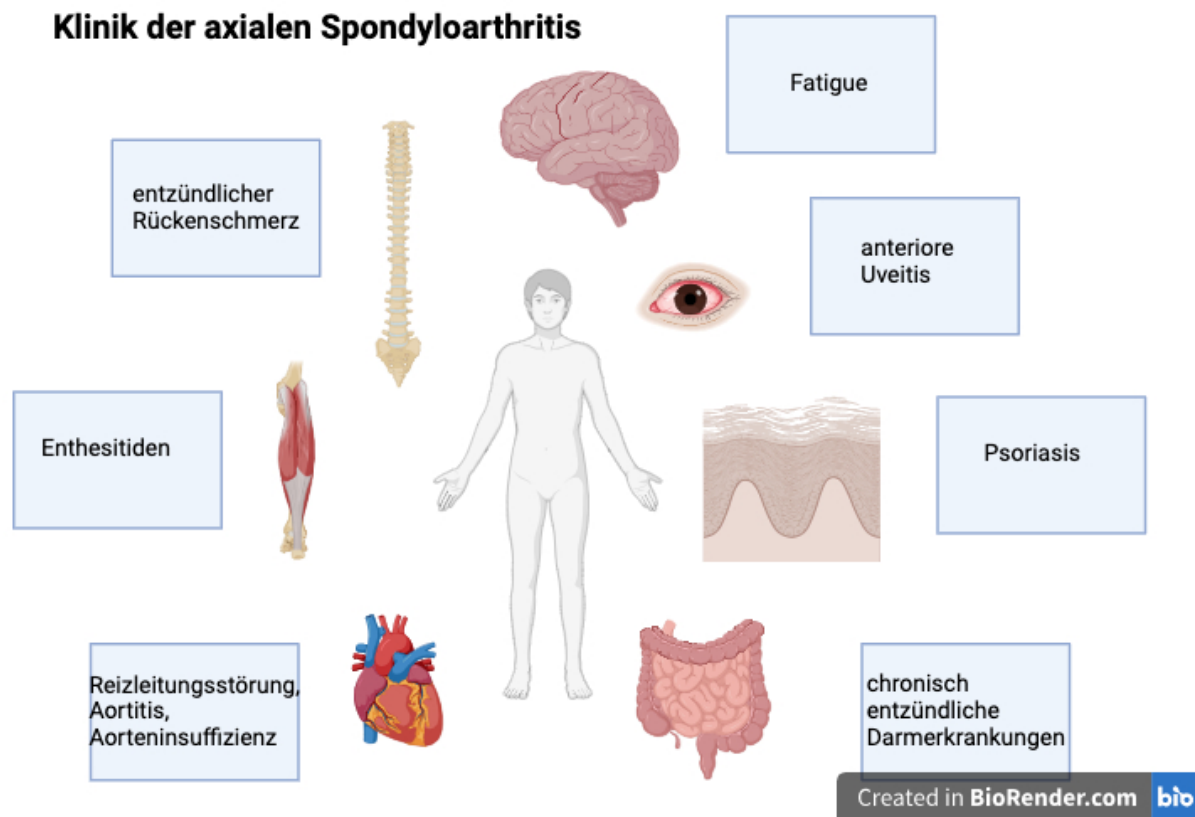
Das Leitsymptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz, der vor allem im unteren Rückenbereich und im Bereich der Iliosakralgelenke (Sacroilitis) auftritt. Häufig manifestiert sich dieser Schmerz bereits Jahre vor der Diagnosestellung. Rückenschmerzen sind in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig und unspezifisch, weshalb von Expertengruppen spezifische Kriterien definiert wurden, um den entzündlichen Rückenschmerz von anderen muskuloskelettalen Beschwerden abzugrenzen [224]. Die, den entzündlichen Rückenschmerz definierenden Kriterien, sind das Auftreten in der Nacht, der heimtückisch plötzliche Beginn, das Patientenalter unter 40 Jahren bei Beschwerdebeginn, keine Besserung durch Ruhe und Besserung durch Bewegung.

Tabelle 2: Expertenkriterien des entzündlichen Rückenschmerzes von Sieper J. et. al. [224]

Entzündlicher Rückenschmerz
1.) Heimtückischer, plötzlicher Beginn
2.) Patientenalter < 40 Jahre bei Beschwerdebeginn
3.) Schmerzlinderung durch Bewegung
4.) Keine Schmerzlinderung durch Ruhe
5.) Zeitpunkt des Schmerzes: nachts

Das Merkmal der Schmerzlinderung durch Bewegung, ist zwar sensitiv, jedoch wenig spezifisch. Morgensteifigkeit von über 30 Minuten ist ein weiteres wichtiges Merkmal, welches den entzündlichen Rückenschmerz bei axSpA Patienten charakterisiert [47, 204]. Schmerzen im Gesäß werden teilweise zu den Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes gerechnet [226]. Die im Krankheitsverlauf zunehmende Versteifung des Achsenskelets kann ebenfalls Ursache der Schmerzen im Rücken sein. In frühen Stadien sind die Versteifungen durch die Inflammation bedingt und potenziell noch reversibel, in späten Stadien sind jedoch Ossifikationen entlang des Achsenskeletts Grund für die Unbeweglichkeit [147]. Auch periphere Gelenke können von der chronischen Entzündung betroffen sein. Besonders die untere Extremität ist hierbei von Enthesitiden betroffen [209]. Am häufigsten betroffen waren laut Studien die Achillessehne, der Processus spinosus, Spina iliaca anterior superior und die costochondralen Übergänge [104]. Zu der diffusen Symptomatik des Krankheitsbildes gehören jedoch auch extraartikuläre Manifestationen (EAM). In erster Linie sind hier die Organsysteme Auge, Haut und Darm betroffen. Laut einer Metaanalyse von Stolwijk et al leiden Patienten am häufigsten unter einer anterioren Uveitis mit ca. 26%, Psoriasis mit ca. 9% und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit 7% [59, 233]. Zu den seltenen EAM zählen kardiale

Reizleitungsstörungen, Aortitis oder Aorteninsuffizienz [24]. Das Risiko zusätzliche EAM zu entwickeln, steigt mit Dauer des Krankheitsverlaufs an [119, 233].



Created in <https://BioRender.com>

Abbildung 2: Klinik der axialen Spondyloarthritis

2.1.6 Diagnostik

Aufgrund der diffusen und teils unspezifischen Symptomatik sollte laut der deutschen S3 Leitlinie die Diagnosestellung nur unter Berücksichtigung von Anamnese, Bildgebung, laborchemischen Befunden und möglichen Differentialdiagnosen erfolgen [119].

2.1.6.1 Anamnese

Die SpA ist die rheumatologische Erkrankung mit der längsten zeitlichen Latenz zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung [81, 101]. Da das erste Symptom, Rückenschmerz, nicht richtungsweisend ist, ist es besonders wichtig durch eine genaue Anamnese, die übrigen Symptome, welche für eine SpA sprechen können, zusätzlich abzufragen. Hierbei kann sich der Untersucher an den ASAS-Kriterien (s. *Tabelle 1*) orientieren. Die Anamnese der Krankheiten von Verwandten ist wichtig, da eine positive Familienanamnese die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Vorliegens einer SpA stark erhöht [149, 206]. Darüber hinaus sollte gezielt nach EAMs, wie periphere Arthritis, Fersenschmerz im Sinne einer Enthesitis, dem Vorliegen von Psoriasis Arthritis und/oder anterioren Uveitis gefragt werden

[120]. Sollte sich der Patient bereits zum wiederholten Mal in der Praxis aufgrund von Rückenschmerzen vorstellen, so wurde wahrscheinlich bereits eine probatorische Therapie mit NSAIDs eingeleitet. Ein Ansprechen auf NSAIDs kann bereits ein Hinweis auf das Vorliegen der SpA sein [204].

2.1.6.2 Laborchemische Untersuchungen

Wie bereits aus den ASAS-Kriterien von 2.1.2 hervorgeht spielt der HLA-B27 Status eine wichtige Rolle in der Diagnosefindung. Der HLA-B27 Status besitzt eine gute Sensitivität (83-96%) und eine hohe Spezifität [205]. Jedoch ist zu beachten, dass der HLA-B27 Status nicht zur alleinigen Diagnosesicherung genutzt werden darf. Der HLA-B27 Status dient vor allem der Primärdiagnostik [120]. Somit ist eine wiederholte Bestimmung des HLA-B27 Status im Verlauf ist nicht indiziert, da sich der Status nicht ändert [120]. HLA-B27 positive Patienten haben oft schwerere Krankheitsverläufe der SpA [254]. Dies sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Entzündungswerte C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sollten gemäß der deutschen S3 Leitlinie der Erfassung und Überprüfung von Krankheitsaktivität dienen, spielen aufgrund der mangelnden Spezifität in der Diagnostik eine eher untergeordnete Rolle. Nur bei etwa der Hälfte aller Patienten sind CRP und BSG erhöht [119, 202, 230].

2.1.6.3 Bildgebung

Da sich bei mehr als der Hälfte der SpA Patienten die Erkrankung primär an der Wirbelsäule manifestiert, ist die bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule essenziell zur Diagnosestellung und zum Management der Erkrankung [119, 201]. Zur Darstellung von Knochenneubildungen und Knochendestruktion eignet sich das Röntgen der Wirbelsäule in zwei Ebenen [17, 18]. Für die Einteilung des Befalls des Sakroiliakgelenks werden die modifizierten New York Kriterien genutzt [251].

Tabelle 3: radiologische Klassifizierung der Sakroiliitis [151]

Radiologische Klassifizierung der Sakroiliitis	
Grad 0	Normal
Grad 1	verdächtige Veränderungen
Grad 2	Umschriebene Erosionen, subchondrale Sklerosierung bei normaler Gelenkspaltweite
Grad 3	Deutliche Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspaltverbreiterung und/oder -verschmälerung, Ankyloseknospen
Grad 4	Ankylose

Das MRT ist dem Röntgen in der Darstellung von Entzündungen jedoch überlegen [70]. Daher eignet es sich insbesondere zur Frühdiagnostik, wenn noch keine strukturellen Schäden entstanden sind. Eine weitere Möglichkeit neben dem MRT, Entzündungsherde darzustellen, ist die Sonografie. Hier können vor allem periphere Enthesitiden, wie zum Beispiel die charakteristische Entzündung der Achillessehne, dargestellt werden [12]. In kleinen Studien wurde auch die Beurteilung des Sakroiliakgelenks bewertet. Eine abschließende Aussage über die diagnostische Wertigkeit steht jedoch noch aus [15, 97].

2.1.6.4 Körperliche Untersuchung

In der körperlichen Untersuchung wird primär nach den Leitbefunden „schmerzhaftes Sakroiliakgelenk“ und „Versteifung der Wirbelsäule“ geschaut. Zur Untersuchung des Sakroiliakgelenks eignet sich das „Mennell-Zeichen“ und für die Untersuchung der Wirbelsäulenbeweglichkeit eignen sich das Schober-Maß, das Ott-Maß und das Flèche-Maß [102]. Eine Objektivierung der Funktionseinschränkungen kann mit dem BASFI Score (s. 3.3.7.2) erfolgen und eine numerische Wiedergabe der Wirbelsäulenbeweglichkeit kann mit dem BASMI Score erhoben werden (s. 3.2.5)

2.1.6.5 Score und PROMs zur Beurteilung des Schweregrads, Krankheitsaktivität, Verlauf und Therapieansprechen

Speziell für die axSpa entwickelte Tests und Scores sind der BASDAI, BASFI, BASMI und ASDAS [119, 189]. Die Krankheitsaktivität wird berechnet im BASDAI (s. 3.3.7.1) und ASDAS (s. 3.3.7.3).

Der BASDAI, BASFI und BASMI gehören zu den Bath Indices. Der BASMI erfasst die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule von AxSpa Patienten. Ziel bei der Entwicklung des BASMI war es durch einen möglichst kurzen Fragebogen, also mit wenigen Messitems, abzubilden wie stark die Beweglichkeit des Achsenskeletts eingeschränkt ist. Die Beantwortung obliegt dem behandelnden Arzt oder Physiotherapeuten [109]. Der BASFI erfasst die Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit der Wirbelsäule durch Angabe des Patienten selbst. Hierzu wird die Fähigkeit zehn gängige Alltagsverrichtungen ausführen zu können abgefragt [45, 208]. Im BASDAI wird die Krankheitsaktivität erhoben. Der Fragebogen wird ausschließlich vom Patienten selbst beantwortet [88]. Auch im ASDAS wird die Krankheitsaktivität erhoben, jedoch kommt zur Selbsteinschätzung des Patienten der Laborwert CRP hinzu. Somit gilt er als objektiveres Tool zur Einschätzung der vorliegenden Krankheitsaktivität [247, 278]

2.1.7 Therapie

Laut der deutschen S3 Leitlinie zur axSpa sollte das primäre interdisziplinäre Therapieziel in der Behandlung der axSpa „die Optimierung der Lebensqualität durch das Erreichen einer weitgehenden Symptommfreiheit, die Reduktion der Entzündung, Verhinderung von strukturellen Schäden und die Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung von Funktion, Aktivität und sozialer Partizipation einschließlich der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit“ sein [119]. Ein rechtzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend, um strukturelle Schäden zu vermeiden. Besteht die Entzündung über einen längeren Zeitraum fort, steigt die Wahrscheinlichkeit irreversibler Schäden, die zu dauerhaften Funktionseinschränkungen führen können. Ein Großteil der Patienten profitiert von der Einnahme von NSAIDs [194]. Insbesondere bei Patienten mit akut erhöhter Krankheitsaktivität zeigen NSAIDs eine gute Wirksamkeit und sollten daher den Patienten in adäquater Dosierung verschrieben werden [118]. Ob NSAIDs einen Effekt auf das röntgenologisch sichtbare Fortschreiten der Erkrankung haben, ist bislang aber noch ungeklärt [222]. Sollte trotz ausreichend hoher und langer Gabe von NSAIDs keine zufriedenstellende Reduktion der Krankheitsaktivität und Krankheitslast eingetreten sein, kann die Indikation zur Therapie mit Biologika gestellt werden [118]. Aktuell zugelassen sind in Deutschland Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor Alpha (Adalimumab, Certolizumab und Golimumab) [68] und Interleukin-17-Inhibitoren (Bimekizumab, Ixekizumab und Secukinumab) [118, 248, 260]. Die Wirksamkeit der Therapie sollte nach spätestens 12 Wochen überprüft werden. Von einem suffizienten Ansprechen spricht man ab einer BASDAI-Erhöhung um größer gleich zwei Punkte oder einer ASDAS-Score Reduktion um größer gleich 1,1 Punkte [248]. Eine weitere wichtige Therapiesäule stellt die Physiotherapie, insbesondere Wirbelsäulengymnastik dar. Sie kann der schmerzbedingten Versteifung der Wirbelsäule entgegenwirken und die Beweglichkeit steigern [145, 181].

2.1.8 Prognose

Die Prognose der axSpa ist abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Es gibt mehrere Faktoren, welche mit einer schlechteren Prognose, im Sinne von höherer Krankheitslast und vermehrter Invalidität assoziiert sind:

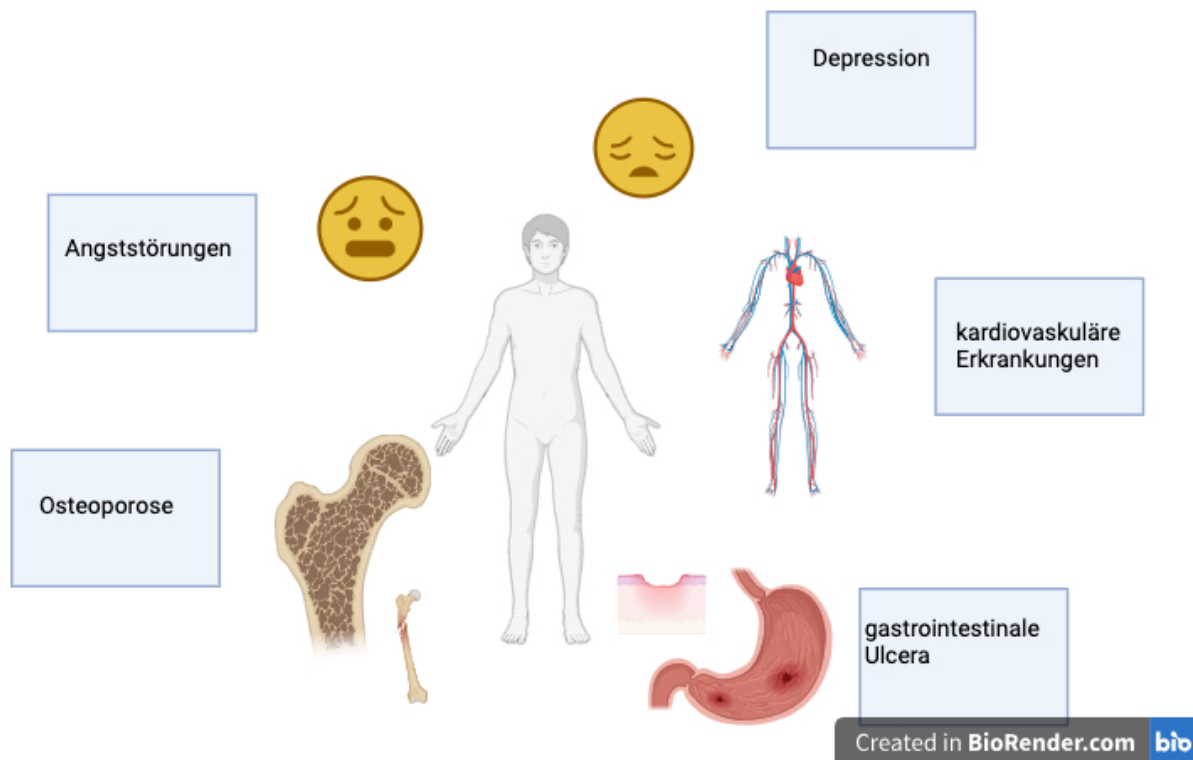
- männliches Geschlecht [72]
- Vorhanden sein von Spondylophyten zum Erstdiagnosezeitpunkt [72, 185]
- früher Beginn und somit lange Krankheitsdauer [3]
- Hüftgelenksbeteiligung und röntgenologisch sichtbare Veränderungen im Sakroiliakgelenk in den ersten zwei Jahren [41, 94]
- erhöhtes CRP im Krankheitsverlauf [4, 185]
- vermehrte Komorbiditäten [258]

Die meisten dieser Faktoren sind erblich oder ergeben sich aus Krankheitsschwere bei Erstdiagnose. Daher scheint die Prognose laut aktueller Datenlage recht unabhängig vom Lifestyle der Patienten [72]. Modifizierbare Lifestylefaktoren, welche prognostisch ungünstige Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben, sind das Rauchen [185, 257], Übergewicht [279] und schwere körperliche Arbeit [257, 258]. Rauchen ist mit einer höheren Krankheitsaktivität und radiologisch sichtbarem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert [58, 255]. Aus Studiendaten geht hervor, dass Nikotinentwöhnung und Nikotinverzicht mit einer niedrigeren Krankheitsaktivität und einer besseren Lebensqualität assoziiert sind [110]. Positiv auf den Krankheitsverlauf wirken sich außerdem körperliche Bewegung und vor allem eine regelmäßige Wirbelsäulengymnastik [257] unter Anleitung [63] aus.

2.1.9 Komorbiditäten der axialen Spondyloarthritis

Der Begriff Komorbidität beschreibt das Vorhandensein einer weiteren Erkrankung, welche nicht im Kausalzusammenhang mit der zu beobachtenden chronischen Index-Erkrankung, hier axSpa, steht [80]. Die Komorbiditäten sind von den oben genannten EAM oder von Therapienebenwirkungen abzugrenzen [33]. Um eine Aussage über das tatsächliche Vorliegen einer gehäuften Komorbidität zu treffen, muss ein Vergleich mit der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung gezogen werden. Obwohl das durchschnittliche Patientenalter der axSpa Patienten bei Erstdiagnose jung ist, können dennoch bereits manifeste Komorbiditäten oder Risikofaktoren für gewisse Erkrankungen vorliegen. Aufgrund der langen Krankheitsdauer der axSpa entwickeln sich ansonsten im Verlauf der Krankheit zunehmend Komorbiditäten. Beispielsweise wurde zur Erfassung von Komorbiditäten zwischen den Jahren 2013 und 2014 die internationale COMOSPA Studie mit 22 teilnehmenden Ländern durchgeführt. Zu den am häufigsten auftretenden Komorbiditäten zählten hier Osteoporose (13%), gastrointestinale Ulzerationen (11%) und kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren (3,5%). Ein erhöhtes Auftreten von Malignomen oder infektiologischen Erkrankungen konnte nicht beobachtet werden. Psychiatrische oder psychosomatische Komorbiditäten wurden hier nicht abgefragt [82, 161]. Aus weiteren Studien, Reviews und Metaanalysen geht hervor, dass neben Osteoporose und kardiovaskulären Risikofaktoren, vor allem Depressionen und Angststörungen zu den Komorbiditäten der axSpa gehören [33, 272, 275]. Auch wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten, schlechte Scores in PROMs (z.B. BASFI) hervorruft, und die Berufsfähigkeit und generelle Lebensqualität, negativ beeinflusst [161, 169, 192, 273, 275].

Komorbiditäten der axialen Spondyloarthritis



Created in <https://BioRender.com>

Abbildung 3: Komorbiditäten der axialen Spondyloarthritis

2.1.10 psychiatrische Komorbiditäten

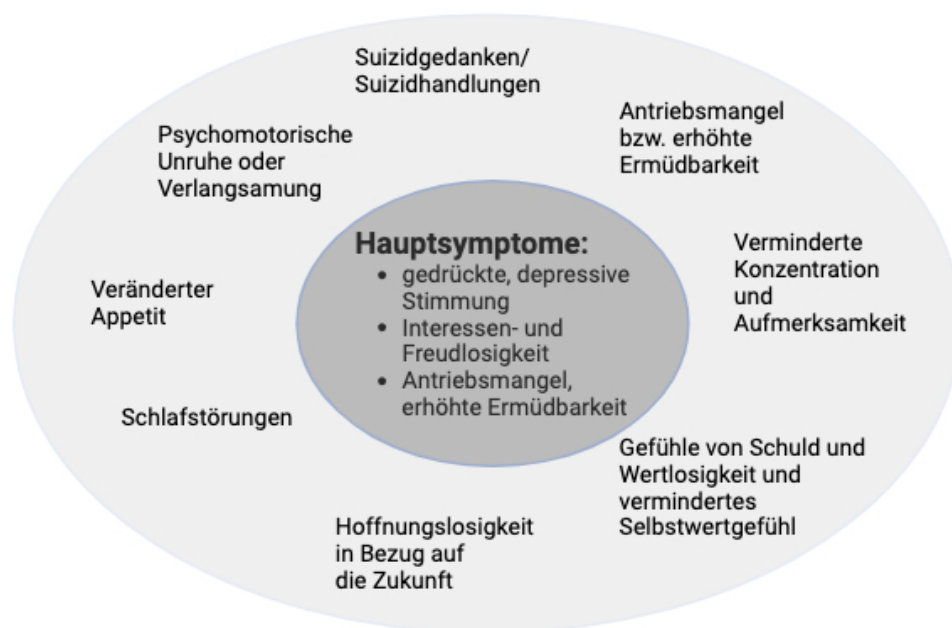
Bei vielen chronischen Erkrankungen, die mit dauerhaften Schmerzen einhergehen, ist die Anzahl der Patienten, die im Verlauf an einer psychischen Erkrankung leiden hoch [14, 106]. In der oben erwähnten großen internationalen Studie COMOSPA-ASAS Studie wurden psychiatrische Komorbiditäten bei axSpa Patienten nicht abgefragt [161], es gibt jedoch reichlich andere Literatur, die ein erhöhtes Vorliegen von psychiatrischen Erkrankungen nahelegt.

2.1.10.1 Depression

Unter den axSpa Patienten ist die Prävalenz für Depression und Angsterkrankungen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung hoch [272]. Die Depression ist global gesehen die bedeutendste psychiatrische Erkrankung. Sie zählt weltweit zu den Hauptursachen für Behinderung und trägt massiv zu den globalen Kosten des Gesundheitswesens bei [126, 141]. Die unipolare Depression steht an dritter Stelle der Volkserkrankungen, die am meisten zu Behinderung beitragen (years lived with disability) [6]. Häufig chronifiziert die Erkrankung, vor allem dann, wenn weitere Komorbiditäten vorliegen. Die Depression geht mit einer erhöhten Mortalität einher und verkürzt die Lebenserwartung der betroffenen Patienten um 7-14 Jahre [136]. Rund 16% der Weltbevölkerung erkranken Zeit ihres Lebens an einer depressiven

Episode [40]. In einer Studie von Redeker et al. litten jedoch 26% aller befragten axSpa Patienten unter Symptomen einer Depression. Symptome einer Depression umfassen Schlafstörungen, Fatigue, Konzentrationsstörungen, Hoffnungslosigkeit, geringes Selbstwertgefühl und veränderte Essgewohnheiten, einhergehend mit Gewichtsverlust oder -zunahme [214]. Depression beeinträchtigen beinahe alle Aktivitäten des alltäglichen Lebens, insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL). Durch die kognitiven Einschränkungen ist die Berufs- und Leistungsfähigkeit der Patienten oft stark eingeschränkt, wenn nicht sogar eine Berufsunfähigkeit vorliegt aufgrund von Depressionen [48].

Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode



Created in **BioRender.com** 

Created in <https://BioRender.com> [42].

Abbildung 4: Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode

Nach dem Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 10 lässt sich eine depressive Episode in drei Schweregrade einteilen [42]:

Tabelle 4: Einteilung der depressiven Episode nach Schweregraden

Schweregrad	Hauptsymptom	Zusatzsymptom	Summe
Leicht	≥ 2	≥ 1	4 - 5
Mittelgradig	≥ 2	≥ 3	6 - 7
schwer	3	≥ 5	≥ 8

Die Ätiologie einer Depression ist multifaktoriell und bislang ungeklärt. Verschiedene Modelle können nur unzureichende Erklärungsansätze für die Entstehung der Krankheit liefern. Biologische Risikofaktoren für das Auftreten der Depression sind vorliegende genetische Vulnerabilität, hormonelle Umstellungen und körperliche Risikofaktoren. Wichtig ist hier zu nennen, dass auch das Vorliegen von chronischen Erkrankungen das Auftreten einer Depression begünstigt. Weitere Risikofaktoren können soziodemografische Faktoren, wie das Geschlecht, Lebensalter, aber auch der niedrige sozioökonomische Status bis hin zur Armut sein. Negative psychosoziale Faktoren sind unter anderem die Exposition gegenüber Traumata, soziale Isolation, aktuell belastende Lebensereignisse, wie beispielsweise die Diagnose einer schweren Erkrankung, und chronischer Stress und Überforderung. Lebensstilfaktoren wie schlechte Ernährung, Rauchen und Bewegungsmangel stellen auch ein Risiko für Depression dar [25, 51, 100, 123, 182, 234]. In Studien mit axSpa Patienten konnten viele der genannten Risikofaktoren festgestellt werden. Lagen Risikofaktoren wie zum Beispiel Stress, Tabakrauchen, geringe körperliche Aktivität und hoher BMI vor, so resultierte ein niedrigerer Wert in Scoring Instrumente wie dem WHO-5 Fragebogen [192]. AxSpa Patienten mit mehreren Komorbiditäten befinden sich häufiger in einem psychisch schlechtem Zustand (WHO-5), als Patienten, die nur die Diagnose axSpa haben [193].

Wie oben bereits beschrieben ist die Diagnosestellung der Depression ist komplex. Durch klinische Symptome, häufig anamnestisch wieder gegeben, wird der psychopathologische Befund erhoben [100]. Entspricht dieser den DSM-Kriterien, wird die Diagnose Depression gestellt (*Abbildung 4: Haupt- und Zusatzsymptome der depressiven Episode*). Viele der Daten aus Studien über Depressivität bei axSpa Patienten stützen sich vor allem auf Ergebnisse aus Befragungen mit dem WHO-5, EuroQL-5D und HADS-Fragebögen [272] und nicht auf die tatsächliche Diagnose Depression durch einen Facharzt für Psychiatrie. Dies lässt zwar vermuten, dass die psychische Belastung bei der Erkrankung hoch ist und dazu führt, dass die erkrankten Patienten ein hohes Risiko für das Erkranken an einer Depression haben. Ein endgültiger Rückschluss auf das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Depression liegt jedoch nicht vor. Die Behandlung der Depression richtet sich nach der Erkrankungsschwere. Bei moderater bis schwerer Depression soll laut der deutschen S3 Leitlinie Unipolare Depression im sogenannten „shared decision making“ die Entscheidung zwischen Psychotherapie und medikamentöser Therapie mit Psychopharmaka getroffen werden. Einmal die Woche soll evaluiert werden, ob die gewählte Therapie effektiv ist. Bleibt nach vier Wochen eine Verbesserung um >50% aus, sollte die Therapieform angepasst oder geändert werden [100].

2.1.10.2 Chronisches Fatigue Syndrom

Das dritthäufigste genannte belastende Symptom der axSpa, neben den Rückenschmerzen und der Morgensteifigkeit, ist die ausgeprägte Müdigkeit. Besteht diese, sowohl physische wie auch psychische Müdigkeit, seit mehr als 6 Monaten spricht man vom chronischen Fatigue

Syndrom (CFS), welche dann kein Symptom mehr, sondern eine Komorbidität ist. Das chronische Fatigue Syndrom wird auch Myalgische Enzephalitis (ME) oder Neurasthenie genannt [212]. Seit 1969 erkennt die WHO das CFS als neurologische Erkrankung an. Zur Diagnosestellung der Fatigue gehören laut dem Institute of Internal Medicine (IOM), 2015, folgende Symptome, welche seit über sechs Monaten bestehen müssen [165]:

- Erhebliche Verringerung oder Beeinträchtigung der Fähigkeit, die vor der Erkrankung ausgeübten Tätigkeiten (im Beruf, in der Ausbildung, im sozialen Bereich oder im Privatleben) zu verrichten. Sowie neu auftretende starke Müdigkeit, die seit mindestens 6 Monaten besteht, nicht durch anhaltende oder ungewöhnliche übermäßige Anstrengung erklärt werden kann und nicht durch Erholung wesentlich gelindert wird
- Unwohlsein nach Belastung (post-exertional malaise)
- Nicht erholsamer Schlaf,

Sowie mindestens eines der folgenden Symptome:

- Kognitive Beeinträchtigung
- Orthostatische Intoleranz

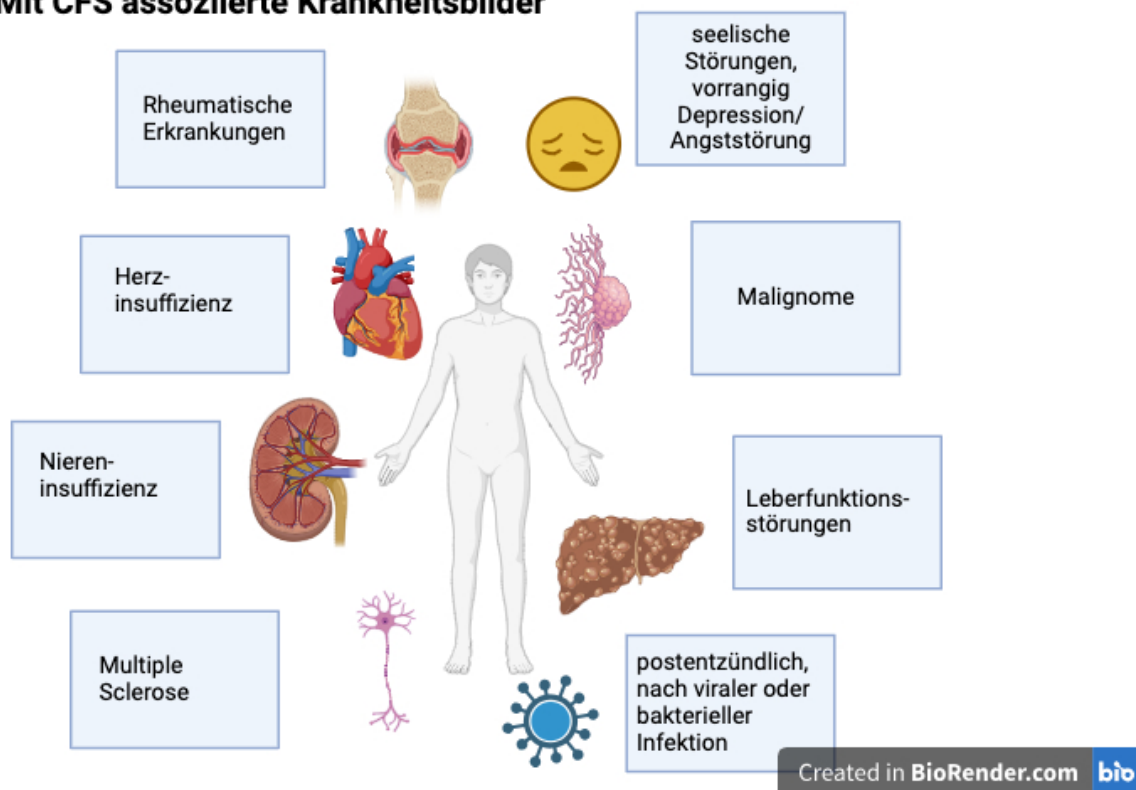
Tabelle 5: Diagnosekriterien des CFS

≥ 6 Monate:
- Anhaltende ungewöhnliche Müdigkeit - Erhebliche Verringerung/ Beeinträchtigung der alltäglichen Tätigkeiten - Unwohlsein nach Belastung
Nicht erholsamer Schlaf
+ eines der folgenden Symptome
- Kognitive Beeinträchtigung - Orthostatische Intoleranz

Die Symptome müssen andauernd oder wiederkehrend sein und nicht durch Bemühungen des Patienten zu revidieren sein. Durch die Symptome ist die Funktionalität des Patienten deutlich unter dem Niveau des Zustandes vor Erkrankungsbeginn. Die Diagnose ist rein klinisch. Bis heute wurden keine passenden Biomarker gefunden, um die Diagnose vollständig zu bestätigen [49, 165, 200]. Die genaue Ätiologie der Fatigue ist weitestgehend unklar, jedoch gibt es eine Vielzahl an Lifestyle Faktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel und Substanzabusus, die mit dem Vorliegen eines CFS assoziiert sind. Folgende Krankheiten sind ebenso mit dem Vorliegen oder Entstehen einer CFS vergesellschaftet:

- Seelische Störungen und psychische Belastungen, vordergründig hier die Depression und Angststörungen [157, 246]
- Malignome [179]: hier ist jedoch zu erwähnen, dass wenige der Patienten, die an einer unerklärten Fatigue leiden, auch unter einem Malignom leiden. Der positive prädiktive Wert ist also niedrig [135]. Auf der anderen Seite steht jedoch, dass viele Patienten, die an einer aktiven Tumorerkrankung leiden, auch unter Fatigue leiden [79].
- Lebererkrankungen: die Prävalenz von CFS bei Lebererkrankungen ist sehr hoch. Die Ätiologie ist hier durch die multiplen Ausfälle des Hauptentgiftungsorgans des Körpers komplex [89]
- Infekte/ postinfektiöse CFS: In der Literatur gibt es zahlreiche Quellen, welche Belegen, dass nach einer, meist viralen Infektion zu Symptomen der Fatigue kommt. Meist sind die Verläufe der vorangegangenen Infektion schwer [113, 264]. Ein besonders prominentes Beispiel dieses Jahrzehnts wäre das Long-COVID-Syndrom, in dessen Rahmen häufig eine CFS auftritt [195].
- Chronische somatische Erkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz [221], Niereninsuffizienz [95], Multiple Sklerose [172] und rheumatologische Erkrankungen [186]. Nicht immer resultiert die Fatigue aus dem Krankheitsprozess selbst, sondern häufig sind Begleitfaktoren, wie Schmerzen [76], gestörter Schlaf und körperliche Inaktivität am entstehen der Fatigue beteiligt [103].

Mit CFS assoziierte Krankheitsbilder



Created in <https://BioRender.com>, [127]

Abbildung 5: Mit CFS assoziierte Krankheitsbilder

Die Therapie und das Management der CFS gestalten sich schwierig. Wichtige Therapiesäulen sind das Selbstmanagement der Patienten und die Behandlung der zu Grunde liegenden somatischen Erkrankung, sofern diese vorliegt. Die Patienten sollen lernen ihre Erkrankung besser zu verstehen, mögliche Trigger für eine Zustandsverschlimmerung rausfinden und Strategien für einen besseren Umgang erarbeiten. In vielen Studien hat sich gezeigt, dass Sport, körperliche Aktivität oder andere Formen von Beschäftigungstherapie einen positiven Einfluss auf den Rückgang der Symptomatik haben [60, 103, 127]. Wie zu Anfang bereits erwähnt, ist Fatigue ein häufiges Symptom der axSpa. Das Auftreten der CFS bei axSpa Patienten ist signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden Bevölkerung [2, 64, 111]. Erklärungsansätze sind hier unter anderem der nicht erholsame Schlaf und die chronische Entzündung. Da der tiefsitzende entzündliche Rückenschmerz oft nachts auftritt, ist davon auszugehen, dass viele Patienten an einem gestörten Nachtschlaf leiden, welcher oft nicht als erholsam empfunden wird [69, 111]. Auch besteht oft durch die chronischen Schmerzen eine Erschöpfungssymptomatik [76]. Das Vorliegen der ausgeprägten und belastenden Müdigkeit ist oft mit einer hohen Krankheitsaktivität der axSpa verbunden [56]. Oft liegt zusätzlich mit dem Vorliegen einer ausgeprägten Fatigue eine reduzierte Lebensqualität und

Berufsunfähigkeit vor [78]. Mit einem Therapieansprechen ist jedoch auch häufig eine Verbesserung der Fatigue Symptomatik zu beobachten [22, 249].

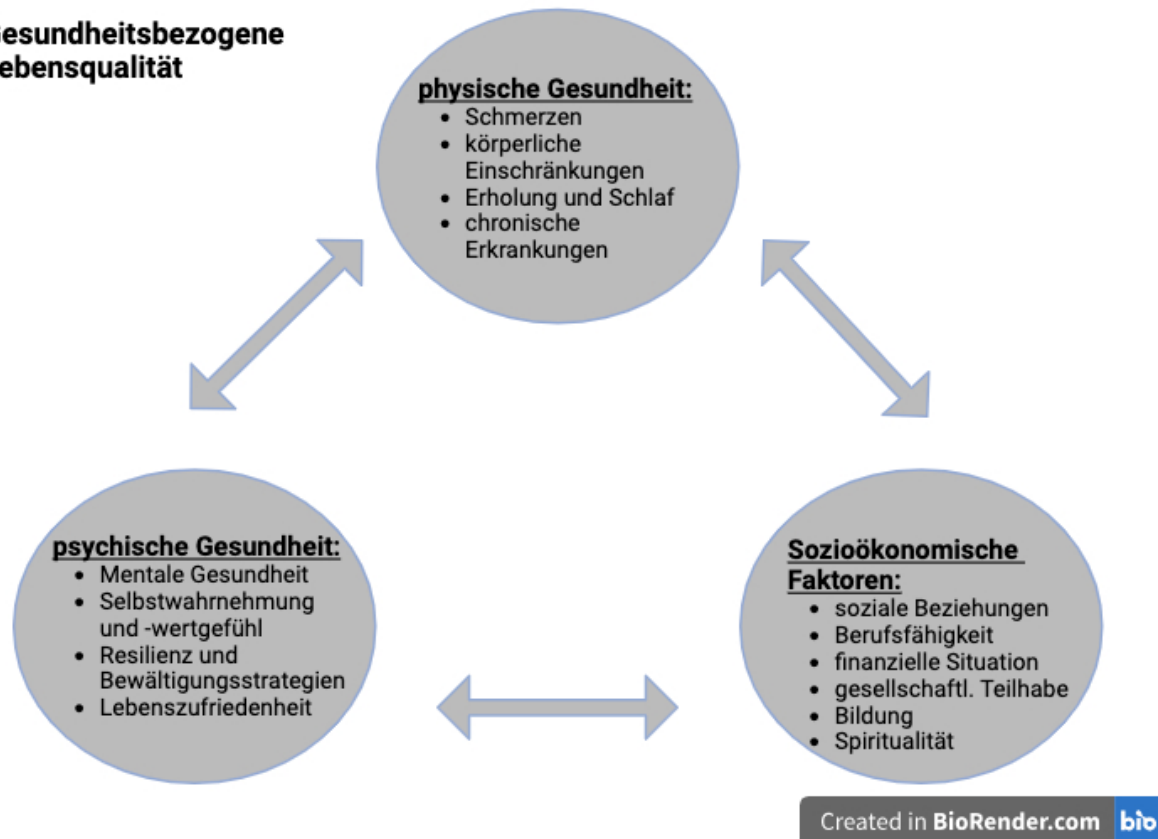
2.2 Lebensqualität

2.2.1 Begriffserklärung

Lebensqualität stellt ein multidimensionales Konzept dar, das verschiedene Parameter umfasst, welche die individuellen, wie auch die gesellschaftlichen Lebensbedingungen prägen [99]. Eine einheitliche allgemeingültige Definition existiert bislang nicht. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization (WHO)) beschreibt Lebensqualität als „Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben im Kontext der Kultur und des Wertesystems, in dem sie lebt, in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Normen und Anliegen.“ [62, 265]. Lebensqualität ist somit ein subjektiv empfundenes Konstrukt, das maßgeblich durch Erziehung, kulturellen Hintergrund, Vorerfahrungen, Wertvorstellungen und Persönlichkeitsmerkmale beeinflusst wird [87, 178]. In der wissenschaftlichen Literatur liegt der Fokus hauptsächlich auf der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL = health related quality of life). HRQoL beschreibt die objektive Messung der Auswirkungen von Krankheit, therapeutischen Maßnahmen und resultierender Behinderung auf die Lebensqualität des Patienten [164]. Die HRQoL sollte anhand von allgemeinen Messgrößen und anhand von krankheitsspezifischen Messgrößen bewertet werden [125]. Hierfür stehen zahlreiche validierte Scoringinstrumente zur Verfügung, darunter wie der PRO-Fragebogen SF-36, EurQoL-5D (s. 3.3.3) und WHOQOL-BREF [99]. Früher wurde bei den meisten Studien nur biochemische oder radiologisch quantifizierbare Endpunkte zur Erfolgskontrolle genutzt. Dies hat sich jedoch in den letzten Jahren gewandelt [99, 231]. Lebensqualität ist inzwischen ein relevanter, häufig aber nur sekundärer, Endpunkt bei Studien. Beispielsweise ist ein Therapieansprechen und damit eine Reduktion der Krankheitslast häufig mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Jedoch können auch Therapienebenwirkungen die Lebensqualität so sehr einschränken, dass die Therapie abgebrochen werden muss. Es ist also wichtig die Lebensqualität kontinuierlich zu monitoren, um Therapieentscheidungen im Patientenwille zu treffen. Bei chronisch erkrankten Patienten, bei denen es keine Heilung gibt, ist die Lebensqualität ein besonders wichtiger Aspekt in der Untersuchung. Sie liefert wichtige Informationen über den Nutzen von Interventionen und hängt laut Studien auch oft mit einem verbesserten Gesamtüberleben zusammen [142, 239].

2.2.2 Einflussfaktoren auf gesundheitsbezogene Lebensqualität

Faktoren, welche die HRQoL beeinflussen lassen sich in drei übergeordnete Kategorien einteilen: physische Einflussfaktoren, psychische Einflussfaktoren und sozioökonomische Einflussfaktoren. Diese drei Dimensionen stehen in enger Wechselwirkung zu einander und können sich gegenseitig in einer Negativspirale verstärken [85].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Created in <https://BioRender.com> [99]

Abbildung 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Viele Erkrankungen beeinflussen in erster Linie den physischen Aspekt der HRQoL. Schmerzen stellen hierbei eines der zentralen Symptome dar. Sie führen häufig zu Einschränkungen in der Alltagsgestaltung, vermindern die körperliche Funktionsfähigkeit und können indirekt psychische Symptome wie Depression oder Angststörungen begünstigen. Umgekehrt gehen psychische Erkrankungen nicht selten mit physischen Komorbiditäten und erheblichen sozioökonomischen Einbußen einher. Besonders bei chronischen Erkrankungen addieren sich die physischen und psychischen Einschränkungen, sodass zusätzlich sozioökonomische Nachteile entstehen, die die Lebensqualität über das direkte Krankheitsgeschehen hinaus weiter verschlechtern [138]. Interessant ist auch, dass bei alternden Menschen die Lebensqualität oft abnimmt. Gründe hierfür sind der Rollenverlust und der soziale Rückzug, aber auch zunehmende funktionelle körperliche Beschwerden [176]. Demgegenüber können stabile soziale Netzwerke und ein gesichertes ökonomisches Umfeld die HRQoL unabhängig von der Grunderkrankung positiv beeinflussen. Solche Ressourcen tragen zur Krankheitsbewältigung und -verarbeitung bei und wirken protektiv gegenüber der Entwicklung zusätzlicher Komorbiditäten [138, 262].

2.2.3 Messung von Lebensqualität

Zur Messung von Lebensqualität ist vorab zu sagen, dass es keine einheitliche und übertragbare Messmethode der Lebensqualität gibt [99]. Jedoch lassen sich in der Literatur verschiedene multidimensionale Modelle zur Näherung an eine Messung von Lebensqualität finden, welche im Laufe der Zeit einigen Veränderungen unterlagen. Die Unterscheidung zwischen Lebensqualität und gesundheitsbezogener Lebensqualität findet oft nicht statt [37, 90]. In vielen Studien wird die Lebensqualität anhand von PROMs und klassischen Faktoren, welche die QoL beeinflussen, berechnet [37, 43]. Häufig wurden in Studien bereits validierte und bewährte Fragebögen genutzt, sowie zusätzlich Fragen, welche die Lebensqualität abfragen sollten. Dies wurde dann in den Zusammenhang mit dem aktuellen Krankheitsstadium oder Krankheitsverlauf und validierten PROMs gesetzt. Viele Autoren grenzten die allgemeine Lebensqualität nicht von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Der wissenschaftliche Hintergrund zur Durchführung von Untersuchungen zur Lebensqualität war meist das Vorliegen einer Krankheit. Daher wurden häufig krankheitsspezifische Items mit PROMs und das Krankheitsstadium abgefragt, sowie generelle Items, welche die Lebensqualität beeinflussen. Die häufigsten Items, die in Bezug auf die Einschätzung der Lebensqualität abgefragt wurden mittels visueller Analogskala oder Likert Skalen, sind [90, 99]:

- Selbstwahrnehmung der Erkrankungsschwere, der Gesundheit oder der mentalen Verfassung
- Einschränkungen durch die Erkrankung im Alltag
- Symptomlast
- Wohlbefinden und Zufriedenheit
- Schmerzen
- Schlaf
- Nebenwirkungen von Therapie
- Berufsfähigkeit/ Berufstätigkeit
- Intellektuelle Fähigkeiten

Die genannten Items entsprechen im Großen und Ganzen dem Konzept der Lebensqualität, welches die „Flanagan Quality of Life Scale“ beschreibt. Das Konzept besteht aus fünf Kategorien, welche durch skalierbare Unterkategorien bewertet werden können. Es entstand bereits 1970 aus einer Volksbefragung verschiedener Altersgruppen. Die Kategorien sind [44]:

- 1.) Physisches und mentales Wohlergehen
- 2.) Beziehung zu den Mitmenschen
- 3.) Soziale und kommunale Aktivitäten
- 4.) Persönliche Entwicklung und Erfüllung

5.) Erholung und Spaß

Bereits validierte Fragebögen, welche der zusätzlichen Objektivierbarkeit von Lebensqualität dienen und in vielen Studien genutzt worden sind: SF-36, HAQ, 15D, EuroQI-5D, WHO-5 [90, 99].

2.2.4 Lebensqualität bei axSpa Patienten

In vielen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit AxSpa verglichen mit der Allgemeinbevölkerung eine reduzierte Lebensqualität haben [211]. Dies kann unter anderem durch krankheitsspezifische Faktoren wie Symptome, Therapie und Einschränkungen im Alltag durch Symptome erklärt werden [128]. Den größten krankheitsbezogenen Einfluss auf die HRQoL haben die Ergebnisse der PROMs BASDAI und BASFI und die Symptome Fatigue und Schmerz [29, 50]. Dauerhafte Schmerzen bedingen oft psychische Probleme und das Risiko für Invalidität steigt. Können die Schmerzen durch eine suffiziente Therapie reduziert werden, steigt die HRQoL (oft gemessen durch VAS, SF-36 oder andere Scoring Instrumente) jedoch meist wieder an [133]. Vor allem Patienten mit fortgeschrittener axSpa und schlechtem Therapieansprechen leiden unter Schmerzen [270]. Hinzu kommt, dass Patienten mit dauerhaften Schmerzen und damit verbundener Steifigkeit der Gelenke an Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen im Alltag leiden [67, 133, 171, 199]. Ihren gewohnten Aktivitäten können sie nicht mehr im üblichen Umfang nach gehen, was die Lebensqualität im Bezug auf das Item Teilhabe, Berufsfähigkeit und soziale Beziehungen reduziert [133]. Weitere Einschnitte in die Lebensqualität erfahren axSpa Patienten durch eine ausgeprägte Müdigkeit, Fatigue, bis hin zur Komorbidität der CFS (s. 2.1.10.2). Wie bei dem oben beschriebenen Symptom Schmerz trägt auch die Fatigue zur Reduktion Funktionsfähigkeit im Alltag bei. Mehr als die Hälfte der AxSpa Patienten leidet unter Schlafproblemen [20, 105]. Da Schmerzen in der zweiten Nachthälfte ein häufiges Symptom sind, besteht teilweise ein deutlich gestörter Nachtschlaf. Dies kann zur Aggravation der Fatigue führen. Schlafprobleme jeglicher Art haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, da die Erholungsprozesse gestört werden. Neben der eben erwähnten Fatigue können auch andere psychische Belastungen aus Schlafproblemen resultieren [75]. Eine verzögerte Diagnosefindung und Therapienebenwirkungen beeinflussen maßgeblich die Lebensqualität der erkrankten Patienten. Im Schnitt beträgt die zeitliche Latenz zwischen ersten Beschwerden und korrekter Diagnosefindung 6,7 Jahre. Dies ist deutlich länger als bei anderen rheumatologischen Erkrankungen. Gründe für die zeitliche Latenz sind nicht nur die unspezifischen Erstsymptomatik vieler Patienten, sondern auch beispielsweise das weibliche Geschlecht, junges Alter bei Erstdiagnose oder ein niedriger sozio-ökonomischer Status [19, 112, 274]. Die damit ausbleibende Therapie verhindert eine Besserung der Symptome und verlängert das Leiden, was wiederum die Lebensqualität der Betroffenen kompromittiert.

Neben den für die Krankheit spezifischen Einflussfaktoren gibt es auch allgemeine soziodemographische oder Lifestyle-assoziierte Faktoren, die die HRQoL bei AxSpa Patienten negativ beeinflussen. Allgemeine Faktoren aus dem Profil der Patienten, welche negativ auf die HRQoL bei axSpa auswirken sind:

- Patientenalter

Bei Erstdiagnose sind Patienten mit AxSpa meist jünger als 45 Jahre und Erstdiagnosen nach dem 50. Lebensjahr sind daher epidemiologisch eine Rarität [173, 244]. Durch die gestiegene Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung werden die Diagnosen jenseits des 50. Lebensjahres, sowie Krankheitsverläufe im hohen Lebensalter, häufiger werden. Mit zunehmendem Lebensalter sind Komorbiditäten und Komedikation verbunden, wodurch Symptome aggravierern können und es nicht selten zu einer vom Nebenwirkungsspektrum nicht zu kalkulierbaren Polypharmazie kommt [244]. Medikamentöse Therapieansätze, wie beispielsweise TNF-alpha Blockade, wurden in den meisten Studien an einer jungen Patientenkohorte entwickelt und kontrolliert. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten in höherem Alter sind daher noch nicht vorliegend [243]. Daher ist ein hohes Alter bei axSpa mit einer reduzierten HRQoL verbunden.

- Biologisches Geschlecht

Das biologisch weibliche Geschlecht hat einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [242]. Die AxSpa tritt statistisch gesehen häufiger bei Männern auf, jedoch zeigen aktuelle epidemiologische Daten, dass vor allem Frauen von der nicht-radiologisch sichtbaren AxSpa betroffen sind. Dies hat aktuell noch negativen Einfluss auf die Diagnosefindung. Je besser die Diagnosefindung wird, desto ausgeglichener ist das Geschlechterverhältnis [19, 112]. Zudem haben Frauen oft eine höhere Krankheitsaktivität als Männer [242, 266]. Eine zusätzliche Rolle spielt bestimmt auch, dass die meisten Therapiestudien ausschließlich an Männern durchgeführt wurden. Aussagen zu Therapiesicherheit, Nebenwirkungsprofil und Wirksamkeit bei Frauen, vor allem Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind aus den vorliegenden Studien nur bedingt ableitbar und Studien ethisch erschwer durchführbar [155].

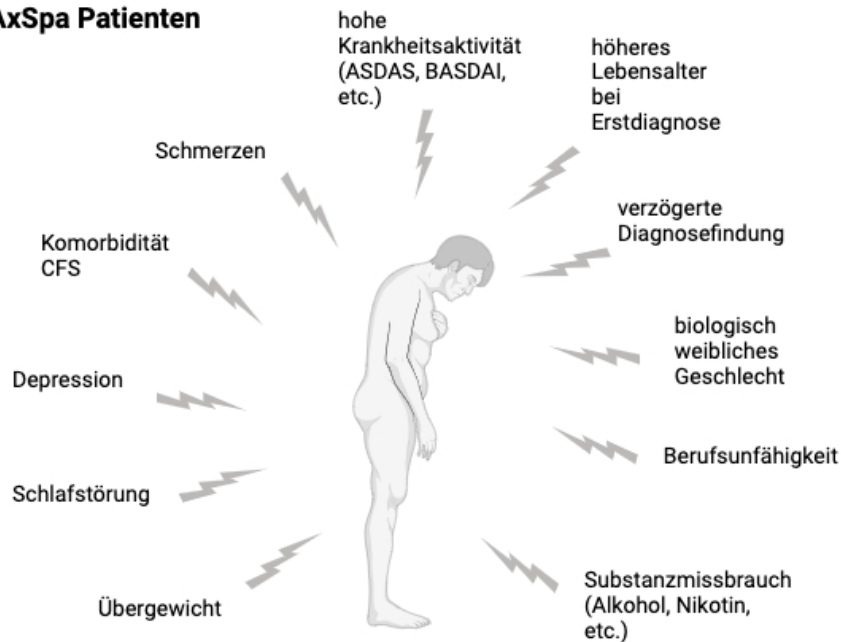
- Berufsfähigkeit und sozioökonomische Situation

Da das durchschnittliche Erkrankungsalter der axSpa Patienten weit vor dem Renteneintrittsalter liegt, spielt die berufliche Tätigkeit eine große Rolle im Krankheitsverlauf. Schwere körperliche Arbeit führt häufig zu einer Krankheitsverschlechterung. Hierdurch können Probleme wie Berufsunfähigkeit entstehen. Ein solcher Einschnitt in die Lebensgestaltung der Patienten hat schwere Folgen für die HRQoL. Zum einen trägt die Unfähigkeit zu Arbeiten zu einem negativen Selbstbild bei, zum Anderen kann dies den Erkrankten in eine sozioökonomisch

prekäre Situation bringen [122]. Direkte Kosten, welche die sozioökonomische Situation des Erkrankten zusätzlich belasten, entstehen unter anderem durch hohe Versicherungsbeiträge, nicht rückerstattungsfähige Behandlungen oder die Unfähigkeit im Alltag alleine allen Aktivitäten nach gehen zu können [175]. Häufig wird die dritte und vierte Lebensdekade als der Abschnitt im Berufsleben beschrieben, in dem sich die Karriere bildet. Da es hier auch häufig zur Erstmanifestation der axSpa kommt, sind Patienten meist nicht im gleichen Maß karrierefähig, wie gesunde Kollegen. Hierdurch verringert sich die gesellschaftliche Teilhabe, was auch negative Auswirkungen auf die HRQoL hat [197].

Zu den eben genannten Einflussfaktoren kommen modifizierbare Lifestylefaktoren wie Nikotinabusus [210] oder Alkoholmissbrauch. Beide Verhaltensweisen sind mit einer niedrigeren Lebensqualität bei AxSpa Patienten verbunden. Dies kann zum einen an einer Symptomverschlechterung durch die jeweilige Substanz liegen, aber auch an psychischen Folgen des Substanzabusus oder an psychischen Komorbiditäten, die einen Substanzabusus verursachen [255]. Insbesondere das Rauchen hat einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, aber auch auf die HRQoL [110]. Ein weiterer, meist modifizierbarer Lifestylefaktor, ist Übergewicht. Ein erhöhter BMI oder gar manifestes Übergewicht sind allgemein assoziiert mit einer reduzierten HRQoL. Gründe hierfür sind mit Übergewicht assoziierte Komorbiditäten, die schlechte Selbstwahrnehmung, psychische Probleme und ein niedrigerer sozioökonomischer Status, der häufig mit Übergewicht verbunden ist [86, 125]. Auch bei AxSpa Patienten ist Mehrgewicht oder manifestes Übergewicht mit einer geringeren HRQoL assoziiert [150]. Studien Daten zeigen, dass Patienten mit Übergewicht unter einer höheren Symptomlast leiden und weniger Therapieerfolge erzielen können durch Physiotherapie [74].

negative Einflussfaktoren auf die HRQoL bei AxSpa Patienten



Created in BioRender.com 

Created in <https://BioRender.com>

Abbildung 6: negative Einflussfaktoren auf die HRQoL bei axSpa Patienten

2.3 Rheuma-VOR-Studie

2.3.1 Geschichte von Rheuma-VOR

Die Idee ein koordinierendes Versorgungsnetzwerk für rheumatologisch erkrankte Patienten, Primärversorger und Fachärzte zu gründen entstand aus der Erkenntnis heraus, dass eine frühe Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen nach Beschwerdebeginn, dem sogenannten „window of opportunity“ zur Leidenslinderung, zur Prognoseverbesserung und zur langfristigen Kostenersparnis führt [216, 250]. So hatte auch die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie bereits in einem Memorandum, welches im Jahr 2008 herausgegeben und im Jahr 2016 aktualisiert wurde, als Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige ambulante Versorgung definiert, dass Betroffene einen schnellen Zugang zu einem internistisch ausgebildeten Facharzt für Rheumatologie haben müssen [276]. Nur durch einen schnellen Zugang zur fachärztlichen Sprechstunde kann die Diagnosestellung innerhalb des oben genannten „window of opportunity“ geschehen. Der obengenannten Erkenntnis und der Forderung der Gesellschaft für Rheumatologie gegenüber steht jedoch ein Mangel an Fachärzten auf dem Gebiet internistische Rheumatologie. Durch unter anderem diesen Mangel betrug, laut Daten des DRFZ aus dem Jahr 2012, die Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung im Schnitt

über ein Jahr. Durch diesen im Schnitt deutlich zu langen Zeitraum bis zur korrekten Diagnosefindung mit anschließendem Therapiestart [81, 227], erhöht sich beispielsweise bei Patienten mit axSpa das Risiko von irreversiblen Schäden an der Wirbelsäule [134], was dann wieder die Lebensqualität reduziert, Komorbiditäten hervorruft und negative sozioökonomischen Folgen für den Patienten und die Gesellschaft birgt [32, 156]. Im Bundesland Rheinland-Pfalz war und ist der Mangel an niedergelassenen internistischen Rheumatologen überproportional groß. Ein Ansatz zur Optimierung der Patientenversorgung ist die verbesserte Koordination zwischen Patienten und der knappen Ressource Sprechstundenzeit beim Facharzt für internistische Rheumatologie. Daher entwickelte ADAPThera in den Jahren 2012 – 2015 als „Landesleitprojekt“ unter anderem ein Instrumentarium zur besseren flächendeckenden Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, in dem durch ein Screening Tool eine bessere Patientenvorselektion ermöglicht wurde [217]. Das Versorgungsnetzwerk Rheuma-VOR entwickelte sich dann im Jahr 2016 aus ADAPThera [215]. Rheuma-VOR hat im Vergleich zu ADAPThera zwei weitere rheumatologische Krankheitsbilder, Psoriasis Arthritis und die axSpa, eingeschlossen und das Netzwerk um die Bundesländer Berlin, Niedersachsen und Saarland erweitert.

2.3.2 Versorgungsstruktur rheumatologischer Patienten in Deutschland

In Deutschland besteht ein erhebliches Problem in der adäquaten und zeitgerechten Versorgung von rheumatologischen Patienten. Das Problem liegt zum einen in der verzögerten Diagnosefindung, aber nach Diagnosestellung auch in der örtlichen Betreuung durch spezialisierte Fachärzte, also den internistischen Rheumatologen. So entsprach im Jahr 2017 die Anzahl an Rheumatologen in Deutschland circa 1,1 Rheumatologen pro 100.000 Einwohner. Hierbei bestanden jedoch große regionale Unterschiede, wie zum Beispiel in den Bundesländern Saarland und Rheinland-Pfalz, wo es nur 0,8 Rheumatologen pro 100.000 Einwohner waren. Zink et al. berechneten in einem 2017 publizierten „Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität der Rheumatologie“ einen durchschnittlichen Bedarf von min. zwei Rheumatologen pro 100.000 Einwohnern [277]. Durch den nicht gedeckten Bedarf an Rheumatologen ist die adäquate Versorgung rheumatologischer Patienten in Deutschland nicht gewährleistet.

2.3.3 Projektziele

Vorrangiges Ziel von Rheuma-VOR ist es die Versorgungsqualität rheumatologisch erkrankter Patienten zu verbessern. Grundidee dieses Ziel umzusetzen, bei gleichbleibend geringer Dichte an Fachärzten für Rheumatologie, ist es Strukturen, sowie Behandlungsangebote aufzubauen und zu etablieren, welche der Frühentdeckung und zielgerichteten Behandlung dienen. De Facto leiden rund 25% aller Deutschen an chronifizierten Schmerzen und/oder Funktionseinschränkungen ihres Bewegungsapparates. Eine wichtige Differentialdiagnose im

Setting des Primärversorgers ist unter anderem eine autoimmunlogische oder autoinflammatorische Genese eben dieses Vorstellungsgrundes. Jedoch bestätigt sich dies in weniger als 3% der Fälle [23]. Durch ein optimiertes Screening möchte Rheuma-VOR zum einen die unwirtschaftliche Überdiagnostik vermeiden und zum anderen die zielgerichtete Vergabe von Sprechstundenterminen an Patienten, welche laut Risikostratifizierung tatsächlich erkrankt sein könnten, koordinieren.

3 Material und Methoden

Dieses Kapitel beschreibt die Materialien und Methoden, die zur Planung, Durchführung und Auswertung der in dieser Doktorarbeit präsentierten Daten verwendet wurden.

3.1 Rheuma-VOR

3.1.1 Ethikvotum

Universitätsmedizin Mainz hatte die Rolle der Konsortialführung der Rheuma-VOR Studie inne. Dementsprechend wurde vor Beginn der Patientenrekrutierung ein entsprechender Antrag an die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz gestellt (837.260.17 11094). Der Studieninhalt und die Studiendurchführung entsprechen der Deklaration von Helsinki. Vor Einschluss in die Studie wurde jeder Patient durch einen Arzt mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Zustimmung lag schriftlich vor und konnte zu jedem Zeitpunkt der Studie widerrufen werden.

3.1.2 Netzwerk Rheuma-VOR

Im Rahmen der deutschen Versorgungsforschung wurde im Jahr 2017 das Netzwerk Rheuma-VOR als prospektive multizentrische Proof-of-Concept Studie ins Leben gerufen. Ziel von Rheuma-VOR war es durch eine gezieltere Vorselektion der Patienten mittels geeigneter Screening Instrumente (s. 3.1.3) den Zeitraum von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung und somit Behandlung zu verkürzen. Unter anderem aufgrund des Mangels an Sprechstundenkapazitäten von rheumatologisch ausgebildeten Fachärzten ist der Zeitraum bis zur korrekten Erstdiagnose in Deutschland oft zu lang (s. 2.3.2) [23, 218]. Durch eine „koordinierte Kooperation“ zwischen Primärversorgern, Schwerpunkt-Rheumatologen, Kliniken und den jeweiligen Rheumazentren, welche im Rahmen einer übergreifend besetzten Koordinationsstelle für Facharzttermine und Vorselektion realisiert wurde, wurde das Projekt im Zeitraum 2017 – 2021 durchgeführt. Zu den Primärversorgern gehörten die behandelnden Hausärzte, Internisten ohne weiteren Schwerpunkt, Hautärzte, Orthopäden und Rheumatologen [8]. Es wurden drei rheumatologische Krankheitsbilder rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis und axSpa eingeschlossen. Die Partner dieser „koordinierten Kooperation“ kommen aus den vier Bundesländern Berlin, Niedersachsen, Saarland und Rheinland-Pfalz. Die Leitung inkl. die Verantwortung über das Berichtswesen und die Datenerhebung übernahm die Universitätsmedizin Mainz, welche unterstützt wurde von dem Universitätskliniken des Saarlandes, der Charité Universitätsmedizin Berlin (ab 2020), der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Regionale Kooperative Rheumazentrum Niedersachsen e. V., dem Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, dem Rheumazentrum Berlin, den niedergelassenen Rheumatologen und Rheumaorthopäden, den Hausärzteverbänden, den Landesverbänden der Deutschen Rheuma-Liga e. V. und der Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e. V.. Als gemeinsame Evaluatoren dienten das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI)

der Universitätsklinik Freiburg und das Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) der Leibniz Universität Hannover [215, 216].

Finanziert wurde das Projekt vom Innovationsfond des Gemeinsamen Bundesausschuss von Mai 2017 bis April 2021 mit ca. 6 Millionen Euro. Der Innovationsfond fördert Projekte, die über die bisherige Regelversorgung der gesetzlichen Krankenversicherungen hinaus gehen und eine sektorenübergreifende Versorgung der Versicherten ermöglichen [7]. Die primären Endpunkte der Studie waren die Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung und den Anteil der Fälle, welche tatsächlich eine Indikation zur fachärztlichen Sichtung hatten, herauszufiltern. Hieraus ergibt sich bereits einer der sekundären Endpunkte: die Verbesserung der rheumatologischen Versorgung durch verbesserte Screeningleistung der Hausärzte. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Verbesserung der Remissionsraten, Patientenzufriedenheit und der Lebensqualität, die Optimierung der Ressourcen in der rheumatischen Versorgung, sowie die Schaffung von „barrierefreiem Zugang“ zur fachärztlichen Versorgung und die Charakterisierung der soziodemografischen und epidemiologischen Daten der angemeldeten Patienten [73, 216].

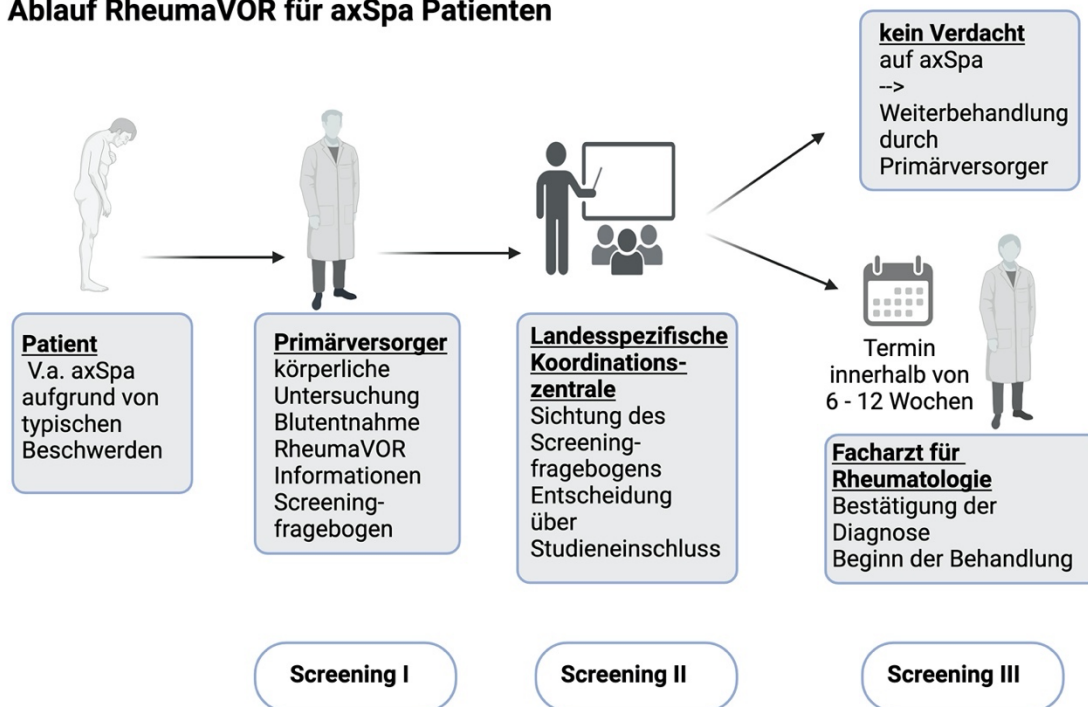
Tabelle 6: Endpunkte der Studie Rheuma-VOR

Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
• Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung • Erhöhung des Anteils von Fällen mit tatsächlicher Indikation für eine unverzügliche Facharztüberweisung an allen gemeldeten Fällen	• Verbesserung der Screeningleistung der Primärversorger • Remissionsraten • Patientenzufriedenheit • Aktivitäten des täglichen Lebens • Berufliche, soziale und familiäre Situation • Adhärenz • Medikationswechsel • Biologika-Einsatz • Arztkontakte • Ungeplante Krankenhausaufenthalte • Zeiten der Arbeitsunfähigkeit • Frühverrentung

Die folgenden Kapitel beziehen sich falls nicht anders vermerkt ausschließlich auf das in der Studie Rheuma-VOR untersuchte Krankheitsbild axiale Spondyloarthritis (axSpa).

3.1.3 Studienaufbau

Ablauf RheumaVOR für axSpa Patienten



Created in <https://BioRender.com>

Abbildung 7: Ablauf RheumaVor für axSpa Patienten

3.1.3.1 Patientenrekrutierung

Die Primärversorger und mögliche Patienten wurden über das Rheuma-VOR Netzwerk durch Fachvorträge, Informationsflyer, Facebook, die Rheuma-Bus-Tour und Beiträgen in Fachzeitschriften informiert. Meist ist der zuweisende Primärversorger der Hausarzt/ Allgemeinmediziner des Patienten, jedoch hatten auch andere Disziplinen wie Internisten, Orthopäden, Dermatologen oder Neurologen die Möglichkeit zur Patientenrekrutierung. Die Primärversorger erhielten Zugang zu drei 1 – 2-seitigen Screeningbögen für Rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis und axSpa (*Anhang 1*). Schöpfte der Primärversorger oder der Patient selbst Verdacht auf eines der drei rheumatologischen Krankheitsbilder, wurde der Patient nach Untersuchung durch den Primärversorger (Screening I) über Rheuma-VOR informiert. Der Ablaufplan für die Primärversorger findet sich in *Anhang 2*. Folgende Kriterien musste der Patient erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Alter > 18 Jahre
- Verdacht auf das Vorliegen einer der drei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (RA, PsA, axSpa)

- Keine rheumatische Vorerkrankung

Ausschlusskriterien waren:

- Alter < 18 Jahre
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Nach Zustimmung zur Datenweitergabe an die Koordinierungszentrale, wurde der entsprechende Screeningfragebogen ausgefüllt, durch die Bestimmung der Laborwerte CRP und BSG ergänzt und an die Koordinierungszentrale gefaxt oder in der Rheuma-VOR-App hochgeladen. Für den Mehraufwand konnte der Hausarzt eine Ziffer abrechnen. Im Anschluss erfolgte die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit durch die Koordinierungszentrale. Fehlende Daten konnten durch die Koordinierungszentrale beim überweisenden Primärversorger nachgefordert werden.

3.1.3.2 Screeningbogen

Der Screeningbogen für axSpa (*siehe Anhang 1*) orientiert sich an den ASAS-Kriterien. Neben den Hauptkriterien typisches Erkrankungsalter von 40 Jahren, Schmerz in der Nacht, Besserung durch Bewegung und Verschlechterung durch Ruhe, wurden auch typische Begleitumstände, welche das Risiko an einer axSpA erkrankt zu sein erhöhen, abgefragt. Diese waren das Vorhanden sein einer Uveitis, Sehnenansatzbeschwerden, schmerzhaftgeschwollene Finger/ Zehen, Psoriasis, eine positive Familienanamnese für rheumatische Erkrankungen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

3.1.3.3 Studieneinschluss

In der Koordinierungszentrale erfolgte die Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit und ob die primären Studieneinschlusskriterien (s. 3.1.3.1) erfüllt waren. Im Anschluss wurden die Ergebnisse des Screeningbogens und der weiteren Untersuchungen von einem interdisziplinären Team aus Facharzt für Rheumatologie, einer Rheumatologischen Fachassistenz und gegebenenfalls einer Bürokraft, gesichtet (Screening II). Dieses zweite Screening bedient sich einer gewissen Filterfunktion, da hier triagiert wurde, welche Patienten wirklich für einen Sprechstundentermin in Frage kommen. Die vorselektierten Patienten wurden dann koordiniert auf die teilnehmenden Praxen verteilt. Wichtig war hier die Nähe zum Wohnort. Anhand der ACR/EULAR-Kriterien war das Ziel den Patienten mit Verdacht auf axSpa einen Termin innerhalb von sechs bis zwölf Wochen zu ermöglichen. Die teilnehmenden Arztpraxen hatten für Rheuma-VOR Patienten Sprechstundenzeiten freigehalten. War eine zeitnahe Terminfindung trotzdem nicht möglich, wurden die umliegenden Kliniken, Ambulanzen oder Rheumazentren angefragt. Nach Terminabstimmung mit dem Patienten wurde auch der überweisende Primärversorger informiert und der Termin wurde vergeben. Der Ablaufplan für die Koordinationsstelle befindet sich im *Anhang 3*.

Im Rahmen des Termins beim Facharzt für Rheumatologie wurde die Diagnose axSpa, PsA oder RA bestätigt oder verworfen. Folgende Diagnosen wurden im Rahmen der axSpa Patientenkohorte miteingeschlossen:

- M 45.- Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
- M 46.8 undifferenzierte Spondyloarthritis
- M 46.1 undifferenzierte Sakroiliitis (ohne Hinweis auf andere Manifestationen einer Spondyloarthritis)

Über die Endgültige Diagnose wurde das Koordinationszentrum informiert. Sollte sich der Verdacht nicht bestätigt haben wurde der Primärversorger auch hierrüber informiert und eine entsprechende Weiterbetreuungsempfehlung durch andere Fachdisziplinen wurde ausgesprochen. Durch das Screening wurden die Patienten besser gefiltert und die wenigen vorhandenen Sprechstundenzeiten wurden effektiver genutzt.

3.1.3.4 Studienablauf

Ab Juli 2017 bis Dezember 2020 wurden Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach definitivem Einschluss in die prospektive Studie wurden die persönlichen Daten der Patienten anonymisiert. Jeder Patient erhielt eine Patienten-ID welche, durch das vom IMBEI entwickelte, Online-Tool „Mainzelliste“ erstellt wurde. Die Datenerhebung von Rheuma-VOR erfolgte zu zwei Zeitpunkten. Die Erhebungszeitpunkte sollten zu zwei Visiten erfolgen. Die erste Visite war zum Zeitpunkt $t=0$ der Diagnose. Die zweite Visite (V2) war ein Jahr nach Erstdiagnose, also zum Zeitpunkt $t=1$. Zu beiden Visiten wurden von Arzt und Patient händisch Fragebögen (s. 3.2) in Papierform ausgefüllt. Der Patient sollte die Fragebögen eigenständig ausfüllen, medizinisches Personal der Praxis/ Klinik durfte jedoch helfen. Die Papierdokumente der teilnehmenden Praxen, Zentren oder Kliniken in Rheinland-Pfalz, dem Saarland und Berlin wurden an die Studienleitung der UM Mainz zurück versandt. Hier wurden die Unterlagen auf Vollständigkeit kontrolliert. Die Ergebnisse wurden an einem Computer in die Datenbank-Applikation *RheumaDok* eingepflegt. Das Programm basiert auf dem Datenbanksystem *Mircosoft Access 2002* [170]. *RheumaDok* wurde im Jahr 2003 für den Berufsverband Deutscher Rheumatologen entwickelt. Seitdem dient das Programm der Erfassung, Speicherung, Übertragung, Auswertung und Archivierung von Patientendaten. Der Datensatz aus dem Bundesland Niedersachsen wurde in Hannover in die Plattform ADAPThera Live hochgeladen. Dieser Datensatz wurde wiederum in Microsoft Excel (csv) übertragen und im Anschluss an die UM Mainz versandt.

3.2 Erhobene Daten

Folgende Parameter wurden im Rahmen von Rheuma-VOR erhoben:

Tabelle 7: Parameter aus Rheuma-VOR

Abgefragte Dimension	Verwendete Items/ Fragebogen
Personenbezogene Daten	• Soziodemographie • Anthropometrie • Erkrankungsstatus • Körperliche Aktivität • Rehabilitationsstatus • Anzahl Komorbiditäten
Klinische Parameter	Laborchemische Werte Bildgebung
Selbsteinschätzung der Patienten	PRO mit 10-stufigen Likert Skalen
Krankheitsaktivität/ Remission	ASAS-Kriterien BASMI BASFI BASDAI
Funktionsstatus	FFbH
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-3L
Wohlbefinden	WHO-5
Depressive Symptomatik	PHQ-9
Psychische Erschöpfung	FACIT-Fatigue

Die Daten wurden sowohl durch den Patienten, also auch durch den behandelnden Rheumatologen ermittelt in Form von zwei Fragebögen.

Fragebogen Arzt	Fragebogen Patient
• Krankheitsaktivität • Labor chemische Erhebungen • Vitalparameter • Beschwerdebeginn • Diagnosespezifizierungen • Krankheitsausprägung • Bildgebung • ASAS Kriterien • BASMI • Komorbiditäten • Medikamentöse Therapie	• Soziodemographische Stammdaten • Impfungen • BMI • Zahnstatus • FFbH • EuroQoL-5D • BASDAI • BASFI • PHQ-9 • FACIT • WHO-5

3.3 Fragebogen Arzt

Der gesamte Fragebogen findet sich unter *Anhang 4*.

Aus dem vom Arzt ausgefüllten Fragebogen konnten folgende Merkmale entnommen werden:

- Einschätzung des Arztes über die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer VAS
- Beginn typischer Beschwerden/ Symptome
- Beginn der Betreuung in der Praxis

- Die Krankheitsausprägung im Vergleich mit anderen Patienten auf einer Likert Skala mit Werten von 1 - 5 (1: asymptomatisch; 2: leicht; 3: mittel; 4: schwer; 5: sehr schwer)
- Ob sich der Patient aktuell im Schub der Erkrankung befindet
- Anamnestisch erfasste Komorbiditäten (Erkrankungen des blutbildenden Systems, der Atemwege, der Psyche, des Gastrointestinaltrakts, des Stoffwechsels, des Herzkreislaufsystems, der Haut, der Nieren und des Harntrakts; degenerative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen und Malignome)
- Aktuelle Basistherapie/ Biologika

3.3.1 Laborparameter

Tabelle 8: Laborparameter aus RheumaVOR

Parameter	Abkürzung	Einheit	Referenzwert
C-reaktives Protein	CRP	mg/dl	< 0,5
Blutsenkungs- geschwindigkeit	BSG	mm/h	Bis 50 Jahre w: 6-20; m: 3-15 Über 50 Jahre: w:6-20, m: 3-20
Antikörper gegen antizyklische citrullinierte Peptide	Anti-CCP	U/ml	< 5
Anti-Mutiertes Citrulliniertes Vimentin	Anti-MCV	U/ml	< 5
Rheumafaktoren	Rheumafaktoren	U/ml	< 14
Human-Leukocyte- Antigen-B27	HLA-B27	•	•

3.3.2 Bildgebende Verfahren (Röntgen, MRT)

Um die Frage, ob eine Sakroiliitis vorliegt zu klären, gab es zwei Möglichkeiten:

- MRT: Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis
- Röntgenbild: Definitive Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den modifizierten New York-Kriterien

Das MRT eignet sich zur Darstellung akuter, entzündlich-ödematöser Prozesse sowohl in der Früh-, als auch der Verlaufsdagnostik. Es ist dem kostengünstigeren Röntgenbild überlegen

in der frühen Detektion von Erosionen im SIG [70]. Im MRT können Entzündungsherde sogar dargestellt werden, bevor es zu strukturellen Veränderungen gekommen ist. Eine axSpa-assozierte Sakroiliitis stellt sich dar durch eine homogene Signalaufhellung, welche mindestens ein Zentimeter von der Gelenkoberfläche entfernt ist. Sie entspricht damit allerdings dem unspezifischen radiologischen Bild eines Knochenmarksödems. Daher muss das MRT stets im klinischen Zusammenhang mit den Symptomen interpretiert werden [55].

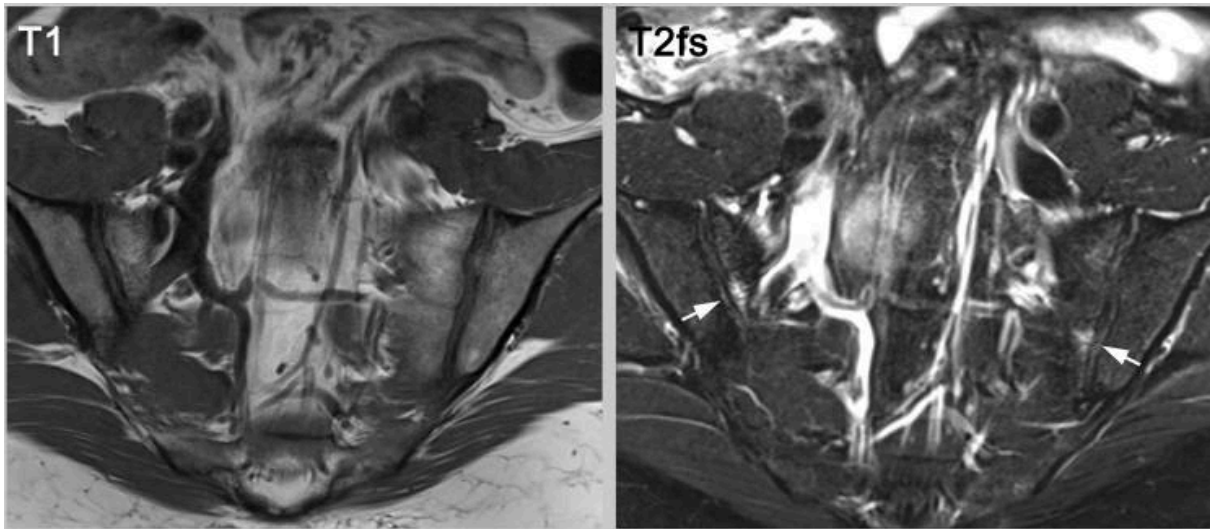


Abbildung 8: MRT einer jungen Frau mit Knochenmarksödem [71]

Das Röntgenbild kann nur knöcherne Veränderungen darstellen, die bereits im Zuge der Entzündung entstanden sind, und nicht wie das MRT schon frühe Entzündungsherde detektieren. Grundsätzlich kann jeder Anteil der Wirbelsäule betroffen sein, jedoch manifestieren sich unten genannte Veränderung am häufigsten im thorakolumbalen Übergang [18]. Syndesmophyten und eine Ankylose sind die wichtigsten röntgenologisch sichtbaren Veränderungen von betroffenen Patienten [17]. Der Progress der Destruktion der SIG ist Grundlage der modifizierten New-York-Kriterien [251].



Abbildung 9: typisches Röntgenbild bei axSpa (dicker Pfeil: Erosionen, dünner Pfeil: appositionelles Knochenwachstum mit partieller Brückenbildung (Ankylose); Stern: Erosionen) [16]

3.3.3 ASAS

Die ASAS-(Assessment of SpondyloArthritis international Society) Klassifikationskriterien wurden 2009 definiert und dienen der Klassifikation von Patienten mit chronischem entzündlichem Rückenschmerz. Primär sind die Kriterien nicht zur Diagnosestellung geeignet, sondern eignen sich vor allem für Studien mit rheumatologischen Patienten. Allerdings können sie die Diagnose im Niedergelassenen Setting bei Verdacht durchaus bestätigen. Seit der Publikation durch [201] Rudwaleit et al. wurden die Kriterien mehrfach in weiteren Studien auf Sensitivität und Spezifität getestet [219]. Es konnte gezeigt werden, dass die Spezifität bei 84,4% und die Sensitivität bei 82,9% liegt [13]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass es Patienten gibt, die sich laut ASAS-Kriterien nicht für eine axiale Spondyloarthritis klassifizieren, jedoch durch aus trotzdem erkrankt sein könnten. Dies muss dann fachärztlich begründet werden [119]. Grundvoraussetzung, um die ASAS-Kriterien erfüllen zu können ist ein chronischer Rückenschmerz, der länger als 3 Monate besteht und der Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr. Danach kann das Patientenkollektiv über zwei Arme klassifiziert werden. Zum einen gibt es die Population mit einer SpA Sakroiliitis positiven Bildgebung und ≥ 1 zusätzliches SpA Zeichen (s. unten) und zum anderen die HLA-B27 positive Population mit ≥ 2 zusätzliche SpA Zeichen [1].

Tabelle 9: ASAS-Kriterien

ASAS-Kriterien	
Sakroiliitis in der Bildgebung Plus ≥ 1 SpA-Parameter	HLA-B27 Plus ≥ 2 andere SpA-Parameter
Entzündlicher Rückenschmerz Arthritis Enthesitis (Ferse) Anteriore Uveitis Daktylitis Psoriasis M. Crohn/ Kolitis bei CED Gutes Ansprechen auf NSAR Positive Familiengeschichte für SpA HLA-B27 + Erhöhtes CRP	

3.3.4 BASMI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index gehört, wie die später aufgeführten Fragebögen BASDAI (s. 3.3.7.1) und BASFI (s. 3.3.7.2) ebenso zu den Bath Indices. Die Bath Indices wurden von einem Team aus Fachärzten für Rheumatologie, Physiotherapie, Wissenschaftlern und Betroffenen am RNHRD (Royal National Hospital for Rheumatic Disease) in den 1990 Jahren entwickelt. Die Fragebögen sollten der Standorterhebung bei Erstdiagnose dienen. Durch die Indices kann aber auch der Krankheitsverlauf eingeschätzt und ein Therapieansprechen objektiviert werden. Der BASMI erfasst die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule von AxSpa Patienten. Ziel bei der Entwicklung des BASMI war es durch einen möglichst kurzen Fragebogen, also mit wenigen Messitems, abzubilden wie stark die Beweglichkeit des Achsenskeletts eingeschränkt ist [109]. Bei axSpa Patienten kann die Beweglichkeitseinschränkung sowohl durch entzündliche Prozesse als auch durch bereits strukturelle Veränderungen bedingt sein. Somit kann die Wirbelsäulenbeweglichkeit ein Maß für die Krankheitsaktivität, Krankheitsstadium und den Erkrankungsprogress sein. [187]

Zu messende Punkte des BASMI sind:

- Tragus-Wand-Abstand
- Lumbale Flexion
- Cervicale Rotation
- Laterale lumbale Flexion
- Intermalleoläre Distanz

In Validierungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Interratervariabilität gering ist und die Durchführung im Schnitt unter sieben Minuten liegt [153]. Bei den fünf Messwerten können je nach Abstand in cm oder Winkel in Grad 0 bis 2 Punkte vergeben werden. Ein hoher Punktwert spricht für eine geringe Mobilität. Da Einschränkungen in der Mobilität jedoch nicht primär pathologisch sein müssen, sondern auch altersbedingt oder von mangelnder Fitness bedingt sein können, muss der BASMI mit dem klinischen Bild des untersuchten Patienten korreliert werden. Am wichtigsten scheint also die intrapersonelle Dynamik des Scores zu sein, wie bei Rheuma-VOR die Veränderungen von Visite 1 und Visite 2 [57, 238]. Über die Interpretation und sog. Cut-off Werte gibt es in der Literatur Uneinigkeit. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Wert von 0 sehr selten erreicht werden kann, auch nicht in einer gesunden Population [57, 190]. Hart et al. legten einen Wert von $<1,2$ in der Population von 30–50-jährigen gesunden Probanden als nicht eingeschränkt in der Mobilität fest. In der Population von >50 -jährigen gesunden Probanden betrug der Wert $<2,0$ [57]. Da das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose im erstgenannten Intervall zwischen 30-50 liegt und auch das durchschnittliche Alter der Studienpopulation in diesem Bereich liegt, wurde für diese Arbeit der Wert von $>1,2$ als „in der Mobilität eingeschränkt“ festgelegt.

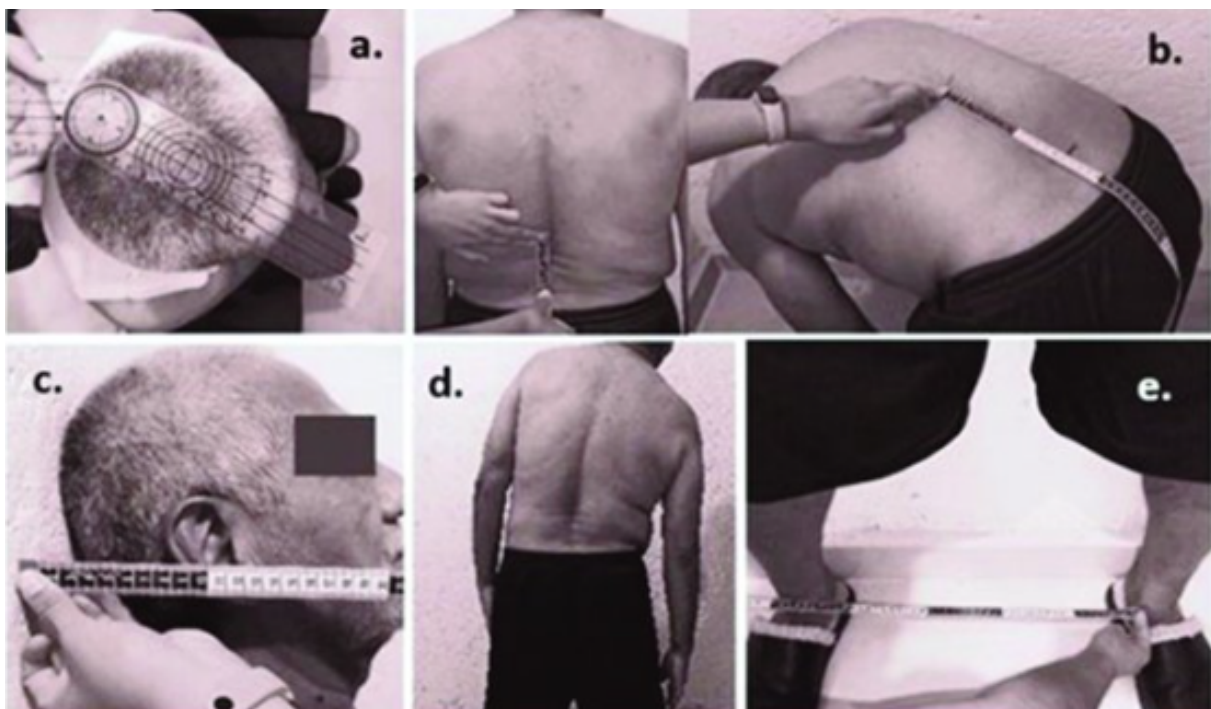


Abbildung 10: Messpunkte des BASMI Scores [154]

3.4 Fragebogen Patient

Der gesamte Fragebogen befindet sich im *Anhang 5*.

Aus dem vom Patienten ausgefüllten Fragebogen konnten folgende Merkmale bestimmt werden:

- Alter zum Zeitpunkt der Befragung, durch den Geburtsjahrgang berechnet
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Krankheitsgeschichte: Beschwerdebeginn, erstmalige Betreuung durch einen Rheumatologen, Betreuungsbeginn in der Praxis, Zufriedenheit durch die Behandlung (Angabe durch fünfstufige Likert Skala)
- BMI, berechnet aus Gewicht in kg und Körpergröße in cm
- Impfungen in den letzten 12 Monaten: Tetanus, Pneumokokken, Grippe und Hepatitis B
- Raucherstatus: Dauer, Menge, ehemaliger Raucher, gelegentlicher Raucher, Nichtraucher
- Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) für Herzinfarkt oder Schlaganfall
- Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) für Rheumaerkrankungen, genaue Angabe der Erkrankung
- Höchster Schulabschluss (Kein Schulabschluss/ Hauptschule (Volksschule)/ Mittlere Reife, Realschule, POS (10.Klasse) / Fachhochschulreife/ Abitur, Hochschulreife (Gymnasium))
- Abgeschlossene Berufsausbildung (Keine/ Im Beruf angelernt/ Lehre, Fachschulausbildung (2 Jahre) / Lehre, Fachschulausbildung (3 Jahre)/ Fachhochschulstudium/ Hochschulstudium, Universität)
- Erwerbssituation:
 - Vollzeit / Teilzeiterwerbstätig/ arbeitslos/ in Ausbildung oder Umschulung/ vorzeitig oder altershalber berentet/ sonstiges
 - Bei Berenteten Teilnehmern: Vorruhestand/ Berentet wg. Erwerbs-/Berufsunfähigkeit wegen rheumatischer Erkrankung/ wegen anderer Erkrankung oder Unfall/ Erreichen der Altersgrenze
 - Berufliche Stellung: Arbeiter/in/ Angestellte/r/ Beamter/-in/ Selbstständige/r
 - Anzahl der AU-Tag aufgrund der rheumatischen Erkrankung
 - Besteht derzeit eine Krankschreibung
- Größe des Wohnortes nach Patienteneinschätzung (> 1.000.000 Einwohner/ 100.000 – 1.000.000 Einwohner/ 20.000 – 100.000 Einwohner/ 5.000 – 20.000 Einwohner/ < 5.000 Einwohner)
- Häusliche Situation: mit (Ehe-)Partner/ Kinder/ Andere/ Ich lebe allein/ Ich lebe im Alten-/Pflegeheim
- Entfernung zur Praxis/ Klinik, in welcher die rheumatologische Behandlung erfolgt in km

- Zahnstatus (Noch alle 28 Zähne/ Nicht mehr alle Zähne/ Kein Zahn mehr)
- Stationärer Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten aufgrund von rheumatischen Beschwerden: Dauer in Tagen
- Teilnahme an einer medizinischen Rehabilitation: Nein/ ambulant/ stationär, Anzahl der Wochen/ ambulant und stationär
- Sport: regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche/ regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche/ regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche/ regelmäßig, 1 Stunde in der Woche/ keine sportliche Betätigung

3.4.1 Patient reported Outcome Fragebögen

In der Kerndokumentation, in welcher auch die personenbezogenen Daten erhoben wurden, wurden neun Fragen zum aktuellen Wohlbefinden des Patienten gestellt. Diese waren durch eine zehnstufige visuelle Analogskala zu beantworten.

- Selbsteinschätzung der Aktivität der rheumatischen Erkrankung
- Schmerzstärke in den letzten 7 Tagen
- Schwierigkeiten in den letzten 7 Tagen, den alltäglichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen
- Ungewöhnliche Erschöpfung und Müdigkeit in den letzten 7 Tagen
- Schlafstörungen in den letzten 7 Tagen
- Körperliches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen
- Psychisches Wohlbefinden in den letzten 7 Tagen
- Schwierigkeiten mit dem Zurechtkommen mit der rheumatischen Erkrankung in den letzten 7 Tagen
- Bestand eine Gelenksteifigkeit beim morgendlichen Erwachen und wenn ja, wie lange dauerte diese an (Angabe in Minuten).

3.4.2 Funktionskapazität mittels FFbH

Die Erhaltung und die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit im Alltag spielt eine große Rolle in der Therapie der axSpa [119]. Der Funktionsfragebogen Hannover dient der Einschätzung funktioneller Einschränkung im Alltag von Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden im Alter zwischen 18 und 99 Jahren [124]. Er wurde im Jahr 1996 von Kohlmann und Raspe entwickelt und an der medizinischen Hochschule Hannover im Anschluss mit einem Kollektiv von RA-Patienten [137] validiert. Auch im Vergleich mit dem ebenso gebräuchlichen SF-36 gab es keine Beanstandungen in Plausibilitätskontrollen [98].

Der FFbH fragt zwölf Aktivitäten aus dem Alltag ab: Können Sie

- sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Schrank oder Regal zu holen

- einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?
- sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen
- sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?
- sich über einem Waschbecken die Haare waschen?
- 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?
- 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?
- sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?
- Strümpfe an- und ausziehen?
- im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?
- einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?
- 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen?

Im Rahmen einer dreistufigen Likert Skala können die Patienten mit „Ja“ (2 Punkte), „Ja, aber mit Hilfe“ (1 Punkt) und „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ (0 Punkte) antworten. Aus den Antworten der 12 Items können Werte von 0-100% errechnet werden mit folgender Formel:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = \frac{\text{Erreichte Punktzahl} \times 100}{\text{Zahl gültiger Antworten} \times 2}$$

Werte von 100-80% entsprechen einer normalen Funktionskapazität, ab 70% liegt eine mäßige Einschränkung der Funktionskapazität vor und ab Werten <60% handelt es sich um eine relevante Einschränkung der Funktionskapazität. Ab einem Cut-Off-Prozentwert von 67% benötigten weniger als 1% der Betroffenen zusätzliche Unterstützung im Alltag. Die Funktionskapazität kann im Erkrankungsverlauf deutlich abnehmen, daher ist sie ein wichtiger Surrogat Marker [108, 263].

Tabelle 10: Interpretation des FFbH

FFbH	
100 - 80%	Normale Funktionskapazität
80 - 70%	Mäßige Einschränkung der Funktionskapazität
70 - 60%	Auffälliger Befund
< 60%	Klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung

3.4.3 Einschätzung der Lebensqualität mittels EuroQoL-5D

Um Patienten ganzheitlich behandeln zu können sollte die Therapie auch unter dem Blickwinkel der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität stehen. Beim EuroQoL-5D handelt es sich um einen kurzen generischen Fragenbogen, welcher sowohl die individuelle HRQoL, als auch die HRQoL einer gesamten Bevölkerungsgruppe misst [5]. Der Gesundheitsfragebogen wurde im Jahr 1987 von einem internationalen Team von Wissenschaftlern entwickelt. Seitdem hat er einen vielfältigen Einsatz in klinischen, sozioökonomischen und populationsbasierten Studien. Im Jahr 2005 wurde die Sensitivität des Fragebogens gesteigert durch die Ausweitung der Antwortmöglichkeiten.

Die HRQoL des Befragten wird durch fünf Modalitäten erhoben:

- Beweglichkeit, Mobilität
- die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
- die Fähigkeit allgemeinen/ alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Schmerzen/ körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit

Der Befragte kann jede der fünf Dimensionen durch fünf verschiedene Level bewerten. Die fünf verschiedenen Level sind:

- Keine Probleme
- Leichte Probleme
- Mäßige Probleme
- Erhebliche Probleme
- Ernsthafte Probleme/ nicht fähig

Als letzten Item enthält der Fragebogen eine visuelle Analogskala mit Werten von 0-100, auf welcher der aktuelle Gesundheitszustand angegeben werden soll. Die Auswertung gelingt durch eine fünfstellige Kodierung aus welcher dann ein Indexwert von 0 (=sehr schlecht) bis 1 (=bestmöglicher Gesundheitszustand) resultiert [5]. Hierfür werden vom Zahlenwert 1 die unterschiedlich gewichteten abgefragten Punkte subtrahiert [163]. Studien zufolge erreicht der EuroQoL-5D in Deutschland Werte von -0,66 – 1. Der Durchschnitt lag im Jahr 2014 bei 0,88 und im Jahr 2018 bei 0,84 [96, 146, 152].

3.4.4 Einschätzung des Wohlbefindens mittels WHO-5

Der WHO – 5 Selbstfragebogen dient der quantifizierten Erhebung des Wohlbefindens und der Lebensqualität des Befragten. Er wurde 1998 bei einem Treffen der Weltgesundheitsorganisation vorgestellt. Er leitet sich aus dem WHO-10 Fragebogen ab, welcher wiederum aus einem Fragebogen mit 28 Items entstand. In einer großen multizentrischen internationalen Studie wurden aus den ursprünglich 28 Items, die 10 klinisch

am relevantesten Items herausgenommen. Im Gegensatz zum WHO – 10 Fragebogen hat der WHO – 5 Fragebogen nur positive Aussagen über die mentale Gesundheit [21, 241]. Er wurde seit Erstvorstellung in vielen Studien validiert [31, 241]. Eingesetzt wird der Fragebogen in der Diagnostik, und in der klinischen Behandlung depressiv Erkrankter, sowie auch als oft genutztes Messinstrument in Studien. In der deutschen S3 Leitlinie der Unipolaren Depression wird der WHO-5 Selbstfragebogen empfohlen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle [100].

Um das Wohlbefinden des Befragten einzuschätzen, stellt der Fragebogen 5 positive Aussagen, welche der Befragte dann mittels einer sechsstufigen Likert Skala bewerten soll. Hierbei werden Werte von 0 bis 5 erzielt. „Nie“ entspricht „0“ Punkten und „die ganze Zeit“ entspricht „5“ Punkten. Die Werte der fünf Aussagen können die maximale Anzahl von 25 Punkten erreichen und werden dann mit dem Faktor „4“ multipliziert, damit das Ergebnis in Prozent angegeben werden kann. Hierbei ist zu erwähnen, dass in der Rheuma-VOR Studie der Wert „2“ nicht erreicht werden konnte, da die verwendete Likert Skala nur fünfstufig war und die Aussage „etwas weniger als die Hälfte der Zeit“ keine Antwortoption war.

Die fünf zu bewertenden Aussagen beziehen sich auf die vergangenen zwei Wochen und erfragen wie oft der Befragte:

- froh und guter Laune war
- sich ruhig und entspannt gefühlt hat
- Sich energisch und aktiv gefühlt hat
- Sich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt hat
- seinen Alltag mit Dingen ihn interessieren empfunden hat

Ein Wert von unter „52“, entspricht einem schlechteren Wohlbefinden und indiziert eine weiterführende Diagnostik, da bei dem Befragten eine Depression vorliegen könnte [34, 129, 268]. Ab einem Wert von ≤ 28 kann man von einer Major Depression ausgehen [143].

Tabelle 11: Interpretation des WHO-5

WHO-5	
> 50	Keine Depression
28 – 50	Milde Depression
< 28	Major Depression

3.4.5 Einschätzung der Depressivität mittels PHQ-9

Der Patient Health Questionnaire 9 ist Teil des englischen Prime MD Patient Health Questionnaires, welcher im Jahr 1999 von Kroenke et al publiziert wurde [27, 229]. Der Selbstfragebogen dient sowohl der Diagnostik von psychischen Erkrankungen als auch der Beurteilung des Behandlungserfolgs [100, 144], sowie als Scoringinstrument in klinischen und epidemiologischen Studien [132]. Der Fragebogen besteht aus verschiedenen Modulen,

welche Fragen beinhalten, die den diagnostischen Kriterien der vierten Auflage des „Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders“, DSM-IV entsprechen [93, 130].

Der hierverwendete PHQ-9 entspricht dem Depressionsmodul des PHQ-D. Er fragt mit neun Fragen die depressive Symptomatik des Patienten ab. Die neun Fragen beinhalten die neun DSM-IV Diagnose Kriterien der Diagnose Major Depression [61]

- Weniger Interesse oder Freude an den Tätigkeiten
- Niedergeschlagenheit, Schwermut, Hoffnungslosigkeit
- Ein- und/oder Durchschlafstörung
- Vermehrte Müdigkeit/ Gefühl der Energielosigkeit
- Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen
- Schlechte Meinung über sich selbst; Gefühle des Versagens/ Enttäuschens
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Verlangsamung/ Zappliges Gefühl
- Wiederkehrende Gedanken an Tod/ Suizidpläne; Gedanken daran sich selbst Leid zuzufügen

Die Fragen werden vom Patienten selbst auf einer vierstufigen Likert Skala beantwortet, deren Antwortmöglichkeiten „0 = überhaupt nicht“, „1 = an einzelnen Tagen“, 2 = an mehr als der Hälfte der Tage“ und „3 = beinahe jeden Tag“. Berechnet wird der Score durch Addition der einzelnen Antwortpunkte. Insgesamt kann so mit einem Wert zwischen 0 und 27 berechnet werden. Die Auswertung ist wie folgt zu betrachten [131, 132]:

Tabelle 12: Auswertung PHQ-9

Skalensummenwert Depressivität	Schweregrad
<5	keine depressive Störung vorhanden
5 – 9	leichte oder unterschwellige depressive Störung
10 – 14	Major Depression, mittleren Ausmaß
15 – 19	Major Depression, ausgeprägtes Ausmaß
>19	Major Depression, schwerstes Ausmaß

Die Validierung erfolgt im Rahmen einer multizentrischen Studie an insgesamt 6000 allgemeinmedizinischen und gynäkologischen Patienten. Sowohl Sensitivität, als auch Spezifität betrugen 88% bei einem Cut-off-Wert von 10 Punkten [132].

3.4.6 Einschätzung der Erschöpfung mittels FACIT-Fatigue

Fatigue ist eines der ersten und häufigsten Symptome (s. 2.1.5) im Krankheitsverlauf. Wie bereits im Kapitel Komorbiditäten beschrieben, kann sich aus dem Symptom Fatigue die Komorbidität CFS/ ME entwickeln (s. 2.1.10.2). Der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) Fragebogen ist ein Selbstfragebogen welcher das Ausmaß der Fatigue als Symptom von chronischen Erkrankungen misst. Ursprünglich wurde er 1987 entwickelt, um die Fatigue und die daraus resultierenden Einschränkungen auf Alltagsfunktionen bei anämischen Krebspatienten genauer zu klassifizieren [11, 269]. Er wurde anschließend auch für Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen [261] und die Normalbevölkerung [52] validiert. Inzwischen gilt er als vom Erkrankungsbild unabhängiges und standardisiertes Instrument, welches der Beurteilung der Fatigue bezogenen Lebensqualität dient [261].

Im Fragebogen werden dem Patienten 13 Aussagen vorgelegt, welche er dann anhand einer fünfstufigen Likert Skala (0 = „Überhaupt nicht“, 1 = „ein wenig“, 2 = „mäßig“, 3 = „ziemlich“, 4 = „sehr“) bewerten soll.

- Ich bin erschöpft
- Ich fühle mich insgesamt sehr schwach
- Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt)
- Ich bin müde
- Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin
- Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin
- Ich habe Energie
- Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, einkaufen, Freizeit, Sport usw.)
- Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen
- Ich bin zu müde, um zu essen
- Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, einkaufen, Freizeit, Sport usw.)
- Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte
- Ich musste meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin

Der Fragebogen wird durch die Addition der Antwortwerte ausgewertet. Hierbei sind Ergebnisse von 0 – 52 möglich. Die höchstmögliche Punktzahl, 52 Punkte, werden als die Abwesenheit einer Fatigue oder Fatigue ähnlichen Beschwerden interpretiert [53].

Pilgaard et al. hatte die Einteilung in Schweregrade wie folgt vorgenommen [183]:

Tabelle 13: Auswertung FACIT-F Score

Skalensummenwert FACIT	Schweregrad Fatigue
40 – 52	Keine, oder leichte Fatigue
27 – 39	Geringe Fatigue
14 - 26	Mittelschwere Fatigue
< 14	Schwere Fatigue

Man spricht also ab einem Skalensummenwert von 39 vom Vorliegen einer Fatigue [183]. Ab einer Verbesserung von mehr als drei Punkten spricht man von einer bedeutenden klinischen Verbesserung [26].

3.4.7 Erfassung der Krankheitsaktivität

3.4.7.1 BASDAI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI, gehört wie der BASMI (s. 3.2.5) und der BASFI (s. 3.3.7.2) zu den Bath Indices. Es handelt sich hier um einen Patientenfragebogen, welcher die Krankheitsaktivität erfassen soll. Er wurde im Jahr 1994 von einem interdisziplinären Team entwickelt [88]. Die Übersetzung ins Deutsche erfolgte im Jahr 2004. Seitdem wurde der Fragebogen mehrfach validiert [36]. Er findet breite Anwendung in klinischen Studien und bei der Evaluation des Therapieansprechens mit TNF-alpha Inhibitoren [278]. Auf einer 11-stufigen numerischen Ratingskala werden bei Patienten die Symptome:

- Müdigkeit und Erschöpfung
- Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte
- Schmerzen oder Schwellung in anderen Gelenken
- Unangenehme berührungsempfindliche Körperstellen
- Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen und allgemein

abgefragt [36].

Der BASDAI kann Werte zwischen 0, entsprechend einer niedrigen Krankheitsaktivität und 10, entsprechend einer hohen Krankheitsaktivität, annehmen. Ab einem BASDAI-Wert von 4 spricht man von hoher Krankheitsaktivität [35, 114, 117]. Ab einer Veränderung der Werte von über 1.0 spricht man bereits von einer bedeutsamen klinischen Verbesserung (MCID = minimum clinically important difference) [177].

3.4.7.2 BASFI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI, gehört ebenso zu Bath Indices. Er erfasst die Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit der Wirbelsäule [45, 208]. Der Fragebogen erhebt dazu die Fähigkeit zehn gängige Alltagsverrichtungen ausführen zu können:

- Socken anziehen,
- Kugelschreiber aus dem Stand vom Boden aufheben,
- Dinge aus einem hohen Regal holen,
- aus einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen,
- vom Boden aus der Rückenlage aufstehen,
- zehnminütiges Stehen ohne Anlehnen,
- Treppenstufen steigen ohne Hilfe eines Geländers/ anderer Gehhilfen,
- über die Schulter blicken, ohne den Oberkörper zu drehen,
- körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten
- zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein

Die Einschätzung dieser Angabe erfolgt durch den Patienten selbst auf einer numerischen Rating Skala mit Werten von 0 – 10. Der BASFI kann dadurch Werte von 0 (= einfach) und 10 (= unmöglich) annehmen [278]. Ab einer Verbesserung von 20% spricht man von einer klinisch signifikanten Verbesserung [45]. In der Literatur gibt es keine klaren Cut-Off Werte für die Interpretation des Scores [238, 259]. Aufgrund der einfacheren Möglichkeit zur Berechnung hat sich der BASFI durchgesetzt [114]. Neben dem ASDAS (s. 3.3.7.3) haben sich die Bath Indices (BASDAI; BASMI; BASFI) als gute Indikatoren für Remission erwiesen [184]. In der deutschen s3 Leitlinie zur axSpa wird als Expertenkonsens empfohlen die oben genannten Scores regelmäßig bei Patienten zu erheben, denn über die intrapersonelle Dynamik des BASFI Scores kann der behandelnde Rheumatologe Aufschlüsse über die Funktionsfähig des Bewegungsapparates, insbesondere der Wirbelsäule bekommen [114].

3.4.7.3 ASDAS

Beim Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) handelt es sich um ein zusammengesetztes Scoring Instrument. Der ASDAS Score wurde entwickelt, um die Ergebnisse des BASDAI zu objektivieren. In vergleichenden Studien wurde die klinische Genauigkeit des ASDAS über die der Bath Indices gestellt. Durch den ASDAS konnte besser zwischen niedriger und hoher Krankheitsaktivität diskriminiert werden [84]. Der Score besteht sowohl aus Daten der PRO (Einschätzung der Krankheitsaktivität), drei Items des BASDAI und dem Laborwert CRP zusammensetzt [167]. Er dient der Einschätzung der Krankheitsaktivität und ähnelt somit dem DAS28, welcher zur Einschätzung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis genutzt wird [114, 247]. Der ASDAS besteht aus folgenden Elementen:

- CRP
- Globalurteil des Patienten über seine Krankheitsaktivität auf einer zehnstufigen Likert Skala
- 3 von 6 Fragen des BASDAI (s. oben)

- Schmerzen in Nacken, Rücken und Hüfte (zehnstufige Likert Skala)
- Schmerzen in anderen Gelenken (zehnstufige Likert Skala)
- Morgensteifigkeit allgemein, (Angabe in Stunden)

Der ASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen und diskriminiert zwischen inaktiver Erkrankung/Remission, niedriger, hoher und sehr hoher Krankheitsaktivität [247], [148]. In der Verlaufsdagnostik kann durch einen Vergleich mit den Vorwerten festgestellt werden, ob es zu einer klinischen Verbesserung (≥ 1.1 Punkten) oder einer bedeutenden klinischen Verbesserung (≥ 2.0 Punkten) kam [148].

Tabelle 14: Interpretation des ASDAS-Scores

Keine Krankheitsaktivität	Geringe Krankheitsaktivität	Hoch Krankheitsaktivität	Sehr hohe Krankheitsaktivität
< 1,3	1,3 – 2,1	2,1 – 3,5	> 3,5

Verbesserung zwischen V1 und V2 um $\geq 1,1$: klinisch signifikante Verbesserung

Verbesserung zwischen V1 und V2 um $\geq 2,0$: Bedeutende Verbesserung [148].

3.5 Statistische Auswertung

Der prospektiv erhobene Datensatz aus der Rheuma-VOR-Studie wurde explorativ statistisch ausgewertet. Die Analysen erfolgten mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 27 für Microsoft Windows) sowie der Open-Source-Software R. Zunächst wurde die Patientenkohorte der axSpA-Patienten deskriptiv dargestellt. Hierbei kamen absolute und relative Häufigkeiten sowie Lage- und Streuungsmaße zum Einsatz, darunter Maximum (max), Minimum (min), Mittelwert (MW), Modus, Median (med), Quartile (Q) und Standardabweichung (SD). In die jeweiligen Auswertungen wurden ausschließlich Patienten einbezogen, die die entsprechenden Angaben gemacht hatten, sodass sich die Stichprobengröße („n“) zwischen den Analysen unterscheiden kann. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Balkendiagramme, Kreisdiagramme, Boxplots und Scatterplots verwendet.

Im Anschluss an die deskriptive Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden statistische Analysen zur Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen Subgruppen durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p < 0,05$ festgelegt. Falls für ein Verfahren die Annahme einer Normalverteilung erforderlich war, wurde diese mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Eine Normalverteilung wurde bei $p > 0,05$ angenommen.

Unverbundene (unabhängige) Stichproben lagen vor, wenn derselbe Parameter zwischen zwei unabhängigen Gruppen verglichen wurde. Beispielsweise wurde geprüft, ob männliche Patienten, die in Rheuma-VOR eingeschlossen wurden, statistisch signifikant jünger waren als weibliche Patientinnen. Für nominalskalierte Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2) angewendet, um Gruppenunterschiede zu analysieren. Bei intervallskalierten Daten, wie beispielsweise Scores zur Krankheitsaktivität, wurde bei normalverteilten Daten der t-Test und bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test (MWU) verwendet.

Verbundene (abhängige) Stichproben bezogen sich auf Messungen derselben Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. In dieser Arbeit wurde dabei das 1-Jahres-Follow-up (1y-FU) betrachtet. Beispielsweise wurde untersucht, ob Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose eine signifikante Zunahme psychischer Symptome zeigten im Vergleich zur Baseline-Erhebung bei Studieneinschluss.

Der Vergleich ordinalskalierten Daten zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests (MWU) für unabhängige Stichproben und des Wilcoxon-Tests (WCX) für abhängige Stichproben. Für intervallskalierte Daten wurde der t-Test für unabhängige oder abhängige Stichproben angewendet. Falls die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt war, wurden anstelle des t-Tests der MWU- oder WCX-Test durchgeführt.

Zur Analyse von Zusammenhängen wurde die Spearman-Korrelationsanalyse für ordinale sowie nicht normalverteilte intervallskalierte Daten verwendet. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten r erfolgte nachfolgenden Richtwerten:

$r = \geq 0,1 - 0,3 \rightarrow$ geringe/ schwache Korrelation

$r = 0,3 - 0,5 \rightarrow$ mittlere/ moderate Korrelation

$r = > 0,5 \rightarrow$ große/ starke Korrelation.

Zur Untersuchung des Einflusses unabhängiger Prädiktorvariablen auf eine abhängige Kriteriumsvariable wurden Regressionsanalysen durchgeführt.

Für binäre Kriteriumsvariablen wurde eine binär logistische Regression berechnet. Der resultierende Regressionskoeffizient bzw. die Odds Ratio gibt an, wie sich die Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts zwischen einer Vergleichsgruppe und einer Referenzgruppe verhält. Bei intervallskalierten Prädiktorvariablen zeigt die Odds Ratio, wie sich die relative Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts bei einer Erhöhung der Prädiktorvariable um eine Einheit verändert.

Der Einfluss auf intervallskalierte Kriteriumsvariablen wurde zunächst mittels einfacher linearer Regression analysiert. Bei statistisch signifikanten Modellen wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Der Regressionskoeffizient gibt an, in welchem Ausmaß sich die Kriteriumsvariable verändert, wenn die Prädiktorvariable um eine Einheit erhöht wird. Das Bestimmtheitsmaß R^2 bzw. das korrigierte R^2 gibt an, welcher Anteil der Varianz der Kriteriumsvariable durch das Modell erklärt werden kann.

Die Effektstärken f für die einfache lineare Regression und f^2 für die multiple lineare Regression nach Cohen berechnen sich wie folgt:

$$f^2 = \frac{R^2}{1 - R^2}$$

$f \geq 0,02$ = schwacher Effekt

$f \geq 0,15$ = mittlerer Effekt

$f \geq 0,35$ = starker Effekt.

4 Ergebnisse

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der AxSpa Patienten aus den Untersuchungen und Erhebungen der Rheuma-VOR Studie dargestellt. Nach einer deskriptiven Analyse der Organisationspunkte der Studie erfolgt die Charakterisierung der Patientenkohorte zum Zeitpunkt des Studieneinschluss. Danach erfolgt die Auswertung der Krankheitsaktivität, der psychischen Gesundheit und der Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschluss. Anschließend erfolgt die Auswertung des Ein Jahres-Follow-Up (1j-FU).

Der erste Patient wurde am 15.08.2017 visitiert und eingeschlossen. Durch die Visite 2 nach einem Jahr wurden die Patienten im 1j-FU nachbeobachtet. Die letzte Visite 2 fand am 24.02.2021 statt. Im Zeitraum zwischen dem 15.08.2017 und dem 24.02.2021 fanden insgesamt 315 Visiten bei Patienten mit der Diagnose axSpa statt. Diese wurden in Rheinland-Pfalz (160 Visiten; 50,8%), in Niedersachsen (128 Visiten; 40,6%), im Saarland (16 Visiten; 5,1%) und Berlin (11; 3,5%) durchgeführt.

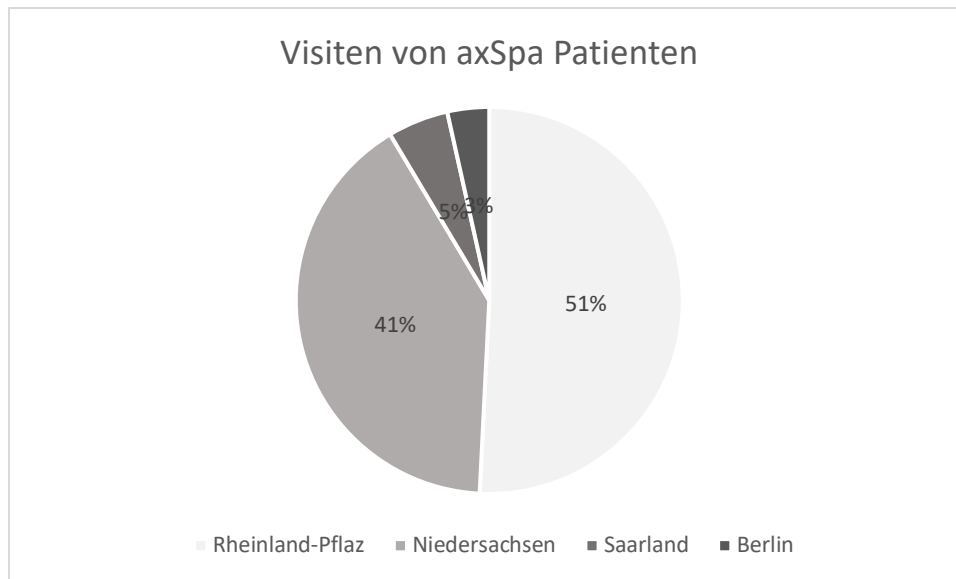


Abbildung 11: axSpa Visiten, aufgeteilt nach Bundesländern

Knapp die Hälfte der Patienten (49,6%) wurde durch den primärversorgenden Hausarzt (Facharzt für Allgemeinmedizin) an das Netzwerk Rheuma-VOR überwiesen. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten (26,9%) wurden durch Orthopäden überwiesen und weitere 13,9% durch Fachärzte für Innere Medizin. Fachärzte für Dermatologie (1,7%) und Rheumatologen (3,4%) überwiesen hier vergleichsweise wenig Patienten. Die durchschnittliche Dauer des Zeitraums von der Anfrage bei der Koordinierungszentrale bis zum Termin beim Facharzt für Rheumatologie betrug durchschnittlich 30 Tage. Bei acht Patienten (3,4%) konnte der Zielzeitraum von sechs bis zwölf Wochen bis zu einer Vermittlung zum Facharzt für Rheumatologie nicht eingehalten werden. 84,5% der Fälle war die initiale Verdachtsdiagnose, axSpa, des überweisenden Facharztes zutreffend. 11,8% wurden mit Rheumatoider Arthritis und 3,8% mit Psoriasisarthritis diagnostiziert.

Insgesamt wurden 239 Patienten in die AxSpa Patientenkohorte von Rheuma-VOR eingeschlossen. Von den 239 bei Visite 1 eingeschlossenen Patienten, konnten 76 Patienten ein Jahr später erneut visitiert werden im Rahmen der Rheuma-VOR Visite 2. Somit betrug das 1j-FU der axSpa Kohorte 31,8%.

Insgesamt wurden drei Diagnoseschlüssel verwendet. Es konnte nur ein Patient mit der Diagnose M08, juvenile Arthritis, eingeschlossen werden. Der Patient wurde nur einmal visitiert bei Visite 1. Zwei weitere Diagnosen wurden miteingeschlossen: M45 „Spondylitis ankylosans“ und M46 „sonstige entzündliche Spondylopathien“. Es wurden 110 Patienten mit der Diagnose M45 „Spondylitis ankylosans“ eingeschlossen. Davon erhielten 44 eine 2. Visite.

Mit der Diagnose M46 „sonstige entzündliche Spondylopathien“ wurden 128 Patienten eingeschlossen. Hier erhielten 32 eine 2. Visite.

4.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

Um die bei Rheuma-VOR erhobenen Ergebnisse später in einem Gesamtkontext einordnen zu können folgt nun die deskriptive Analyse der soziodemographischen Variablen der Studienkohorte. Es werden nur Unterschiede zwischen Subgruppen, beispielsweise Männer und Frauen erwähnt, welche statistisch signifikant waren. Alle weiteren Unterschiede wurden getestet und waren nicht statistisch signifikant.

4.1.1 Soziodemographische Charakterisierung der Patientenkohorte

Das durchschnittliche Lebensalter aller bei Visite 1 eingeschlossener Patienten betrug 39,3 Jahre. Das Alter war nicht normalverteilt (SW-Test Sig.:<,001). Frauen waren im Schnitt mit 40,3 Jahren etwas älter als Männer mit 38,2 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei M45 betrug 38,6 Jahre (SD: $\pm 13,3$ Jahre) und bei M46 40 Jahre (SD: $\pm 13,6$ Jahre).

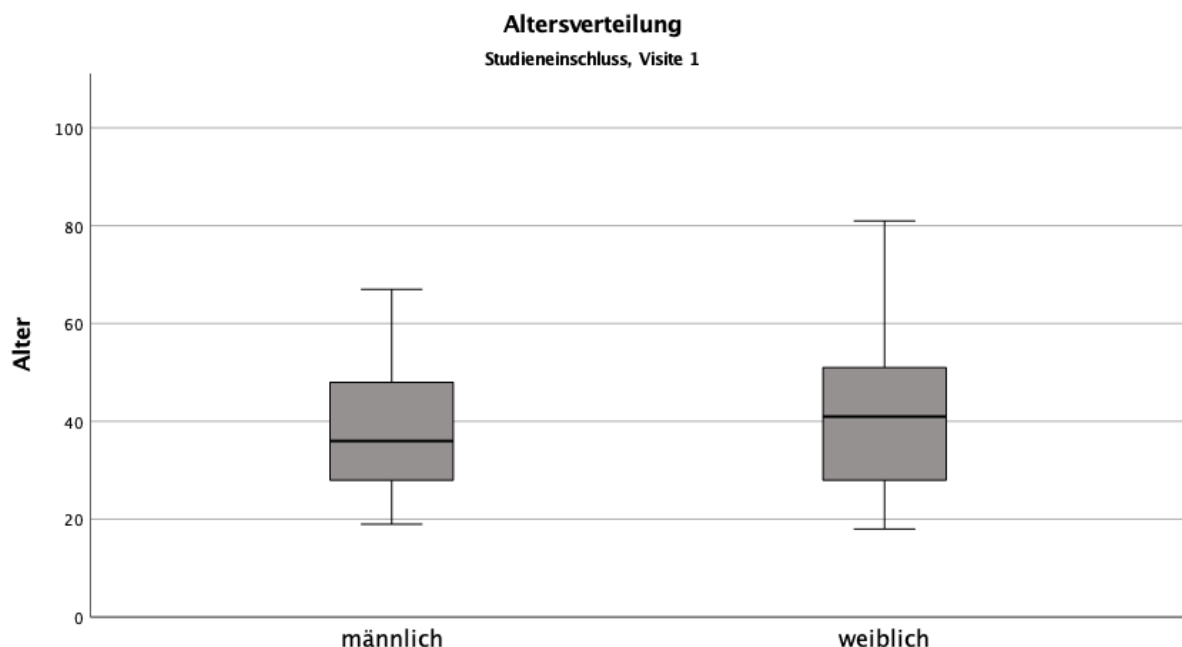


Abbildung 12: Altersverteilung der axSpa Kohorte, aufgeteilt nach Geschlecht

Es konnten insgesamt 110 männliche Patienten und 128 weibliche Patienten eingeschlossen werden. 33,6% der männlichen Patienten und 30,5% der weiblichen Patienten erhielten ein 1-jahres FU. Im Gesamtdurchschnitt hatten die Patienten Übergewicht mit einem durchschnittlichen BMI von $27,2 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,6$). 57% der eingeschlossenen Patienten hatten Übergewicht, wobei der durchschnittliche BMI der eingeschlossenen Frauen durchschnittlich höheren war als der BMI der männlichen Patienten.

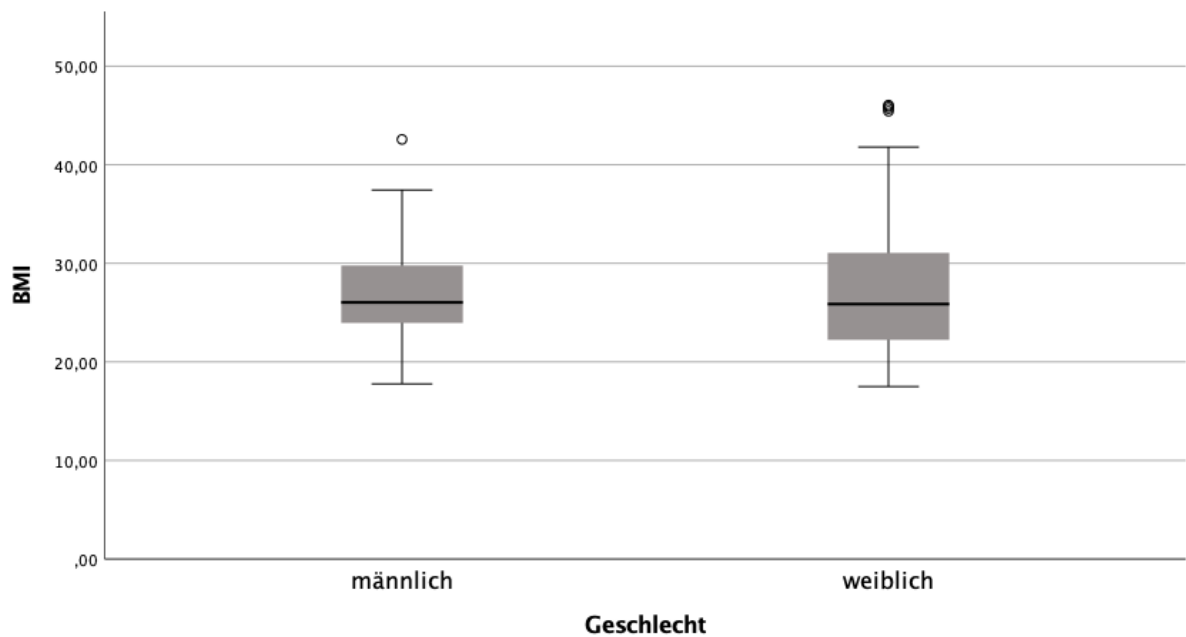


Abbildung 13: BMI der axSpa Kohorte, aufgeteilt nach Geschlecht

Mehr als ein Drittel der eingeschlossenen Patienten (36,8%) gaben an zu rauchen. Beim 1j-FU stieg der Anteil an Rauchern auf 42,1%. Im Schnitt gaben die rauchenden Patienten $18,3 \pm 10,3$ Packyears (py) an.

44% der Patienten gaben an mehr als eine Stunde Sport pro Woche zu machen. 13,4% der Gesamtkohorte gab sogar an regelmäßig mehr als vier Stunden Sport pro Woche zu machen, wohingegen 40% (59) angab Patienten überhaupt keinen Sport zu treiben. Weitere 14,3% (34) der Patienten gab an weniger als eine Stunde Sport zu machen. Bei 3 Patienten fehlte die Angabe. Patienten die mehr als 1 Stunde Sport pro Woche trieben unterschieden sich im BMI signifikant von der Gruppe, die keinen Sport trieben (MWU $p = 0,009$).

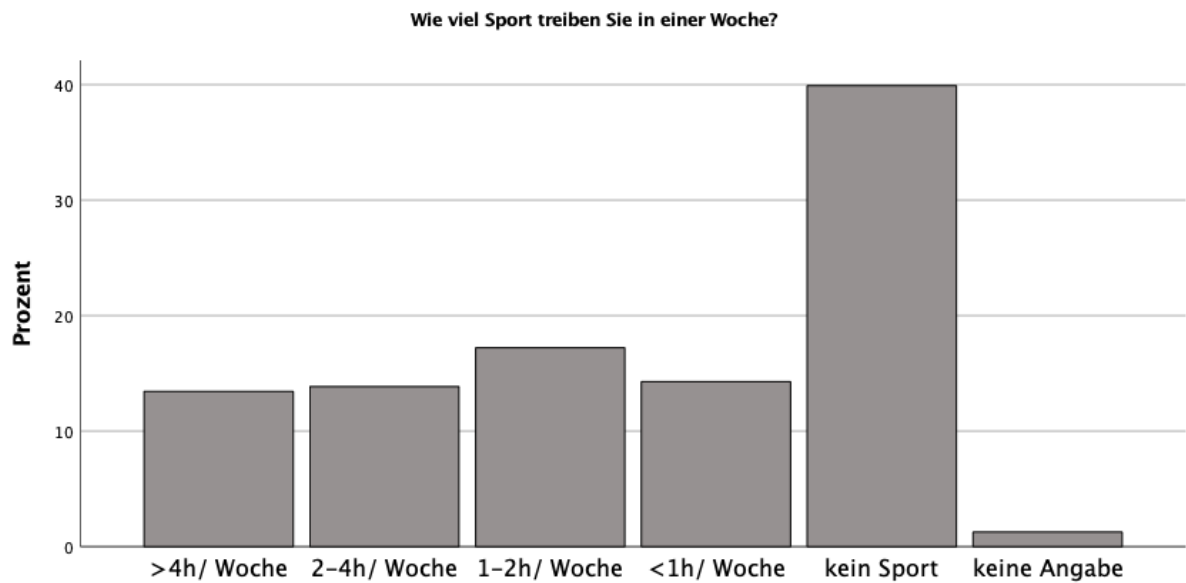


Abbildung 14: sportliche Aktivität der axSpa Kohorte in Stunden pro Woche

Die große Mehrheit der Patienten gab bei Studieneinschluss an noch Berufstätig (Vollzeit, Teilzeit, in Ausbildung) zu sein. 6,3% (15 Patienten) gab an arbeitslos zu sein und 5,6% (14 Patienten) der Patienten befand sich bereits in Rente. Bei 22 Patienten fehlte die Information über den beruflichen Status. Die meisten Patienten (68%, 153 Patienten) befanden sich in einem Angestellten Berufsverhältnis.

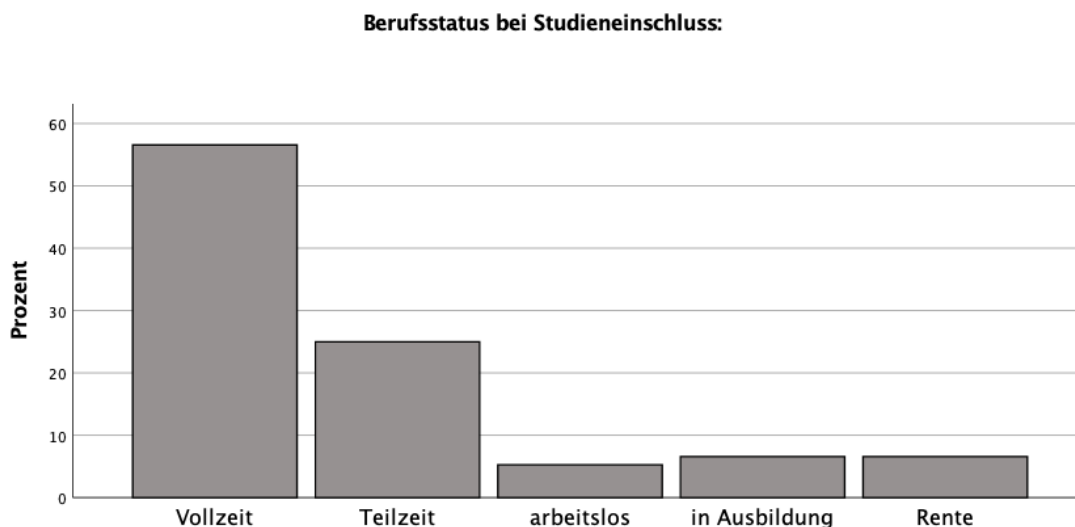


Abbildung 15: Berufsstatus der axSpa Kohorte bei Studieneinschluss

Nur 16,7% (40 Patienten) der Patienten gab an allein zu wohnen. Die meisten Patienten (68%) lebten mit Familienmitgliedern in einem gemeinsamen Haushalt. Menschen, die allein lebten, hatten signifikante mehr Komorbiditäten (MWU $p=0,015$) und waren signifikant jünger bei Beschwerdebeginn (MWU $p=0,013$).

Tabelle 15: Soziodemographische Daten, Gesamtkohorte

Kategorie	Gesamt
Alter bei Erstdiagnose	39,3 Jahre ($\pm 13,4$)
Frauen	40,3 ($\pm 14,3$) Jahre
Männer	38,2 ($\pm 12,2$) Jahre
BMI	27,2 kg/m ² ($\pm 5,6$)
Frauen	• 27,4 kg/m ²
Männer	• 26,9 kg/m ²
Berufstätigkeit	219
Vollzeit	122 (51%)
Teilzeit	47 (19,7%)
Arbeitslos	15 (6,3%)
In Ausbildung	19 (7,95%)
Rente	14 (5,6%)
Sonstige	22 (9,2%)
Beschäftigungsverhältnis	224
Arbeitgeber	47 (21,0%)
Selbstständig	23 (10,3%)
Angestellt	153 (68,3%)
Beamtenstatus	1 (0,4%)
Wohnortgröße	239
> 1.000.000 Einwohner	14 (5,9 %)
100.000 – 1.000.000 Einwohner	34 (14,2 %)
20.000 – 100.000 Einwohner	58 (24,3 %)
5.000 – 20.000 Einwohner	55 (23,0 %)
< 5.000 Einwohner	78 (32,6 %)
Wohnsituation	238
Allein	40 (16,7%)
Mit Kindern	6 (2,5%)
Mit Partner	67 (28%)
Kinder und Partner	88 (36,8%)
Kinder und weitere Personen	1 (0,4%)
Partner und weitere Personen	2 (0,8%)
Andere Wohnsituation	34 (14,2%)
Pflegeheim	0
Sport	236
> 4 Stunden in der Woche	32 (13,6 %)
2 - 4 Stunden in der Woche	33 (14,0 %)
1 – 2 Stunden in der Woche	41 (17,4 %)
< 1 Stunde in der Woche	34 (14,4 %)
Keine sportliche Betätigung	96 (40,6 %)
Raucherstatus	239
Nichtraucher	151 (63,2%)
Raucher	88 (36,8%)

4.1.2 Krankheitsverlauf vor Erstdiagnose

Bereits vor Einschluss in die Studie Rheuma-VOR litten die Patienten unter Beschwerden und hatten größtenteils Komorbiditäten. Der folgende Abschnitt bezieht sich auf den Zeitraum vor Vermittlung eines Facharzttermins durch Rheuma-VOR.

Bei Studieneinschluss betrug die durchschnittliche Beschwerdedauer 52 Monate (± 72 Monate; Median: 19 Monate). Hier waren die Patienten im Schnitt 35 Jahre (± 14 Jahre) alt. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder beim ICD10-Diagnoseschlüssel.

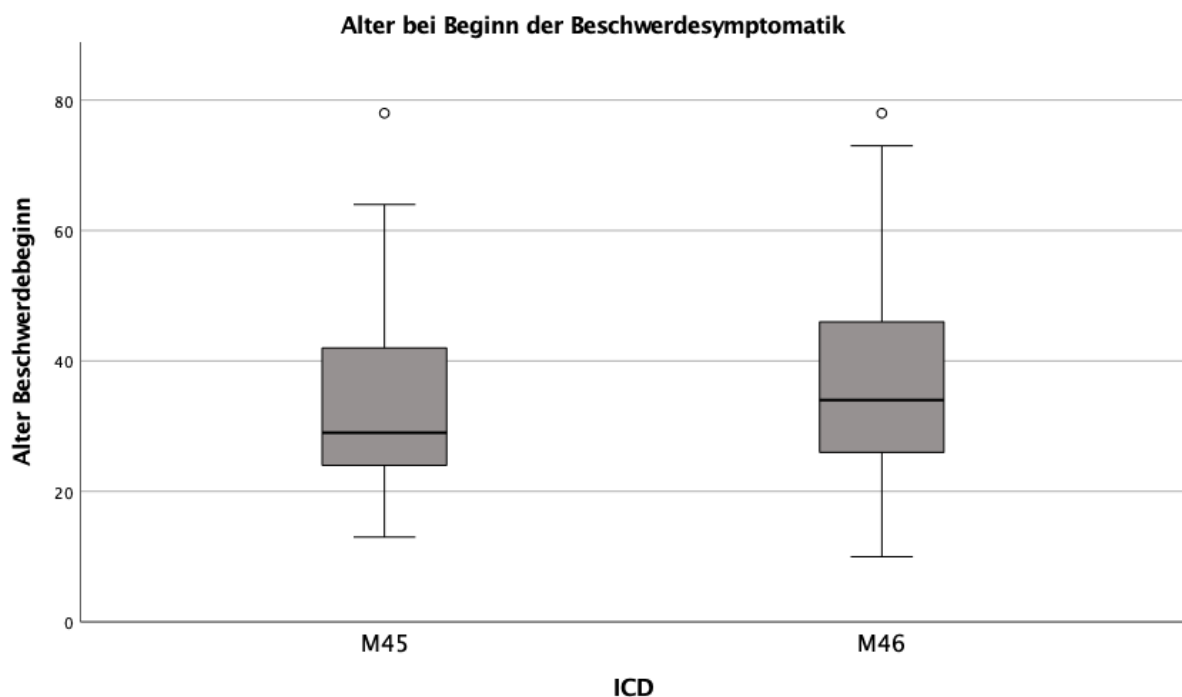


Abbildung 16: Alter bei Beschwerdebeginn, aufgeteilt nach ICD-Diagnoseschlüssel

Die durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten betrug 4 (± 3 ; Median 2). Es gab nur einen Patienten, der keine Komorbiditäten hatte. Die meisten Patienten (53,8%, 128 Patienten) gaben an 2 Komorbiditäten zu haben. Beim Studieneinschluss gaben 93 Patienten (44%) an im letzten Jahr mindestens einen Tag krankgeschrieben gewesen zu sein. Durchschnittlich waren die Patienten im ersten Jahr 44 Tage arbeitsunfähig (± 63 Tage, Median: 15). 19 Patienten, entspricht 8%, hatten im Jahr vor Studieneinschluss einen Krankenhausaufenthalt. Der Krankenhausaufenthalt betrug im Schnitt 9 Tage ($\pm 7,4$; Median 8). 4% (9 Patienten) waren im Jahr vor Erstdiagnose in einer Rehabilitationsklinik.

Tabelle 16: Krankheitsgeschichte, Gesamtkohorte

Kategorie	Kohorte
-----------	---------

	MW ($\pm$ SD); Min – Max Med; 1.Q/ 3.Q
Alter bei Beschwerdebeginn	35 Jahre ($\pm$ 13,5); 10 – 78 32 Jahre; 25/ 44
Frauen	36,44 ($\pm$ 14,7)
Männer	33,54 ($\pm$ 11,9)
<i>p</i> -Wert	0,093
M45	33,7 ($\pm$ 13)
M46	36,3 ($\pm$ 13,9)
<i>p</i> -Wert	0,14
Beschwerdedauer bis zum Termin beim Facharzt für Rheumatologie (rhFA)	1596,1 Tage ($\pm$ 2205); 20 – 15504 578 Tage; 185/ 2018
Frauen	47,2 ($\pm$ 63) Monate; Median: 18,5 Monate
Männer	57($\pm$ 80,6) Monate; Median: 19,5 Monate
<i>p</i> -Wert	<i>p</i> = 0,3
Wartezeit bis zur Überweisung vom PV zum rhFA	30,1 Tage ($\pm$ 27,8); 0 – 262 25 Tage; 12/ 41
Arbeitsunfähigkeit innerhalb der letzten 12 Monate	34,5 Tage ($\pm$ 62,6); 1 – 400 15 Tage; 5,25/ 30
Frauen	21 ($\pm$ 32) Tage; Median: 12 Tage
Männer	49 ($\pm$ 84) Tage; Median: 20 Tage
<i>p</i> -Wert	<i>p</i> < 0,05
Anzahl der Komorbiditäten	3,5 ($\pm$ 3); 0 – 20 2; 2/ 4

4.1.3 Laborbefunde

Im Rahmen des Studieneinschlusses und im 1y-FU wurden einige Laborparameter erhoben. Im Folgenden wird bewusst nur auf die rheumatologischen Laborparameter eingegangen, da die anderen Laborbefunde, wie beispielsweise das CRP, im Rahmen von nur zwei Verlaufskontrollen nicht sinnvoll statistisch interpretiert werden kann [114]. Mehr als die Hälfte, genauer: 59%, der Patienten, waren HLA B27 positiv. 8,4% hatten einen Nachweis von positiven Rheumafaktoren und 10,5% Anti-CCP. HLA B27 positive Patienten waren durchschnittlich jünger als HLA B27 negative Patienten. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

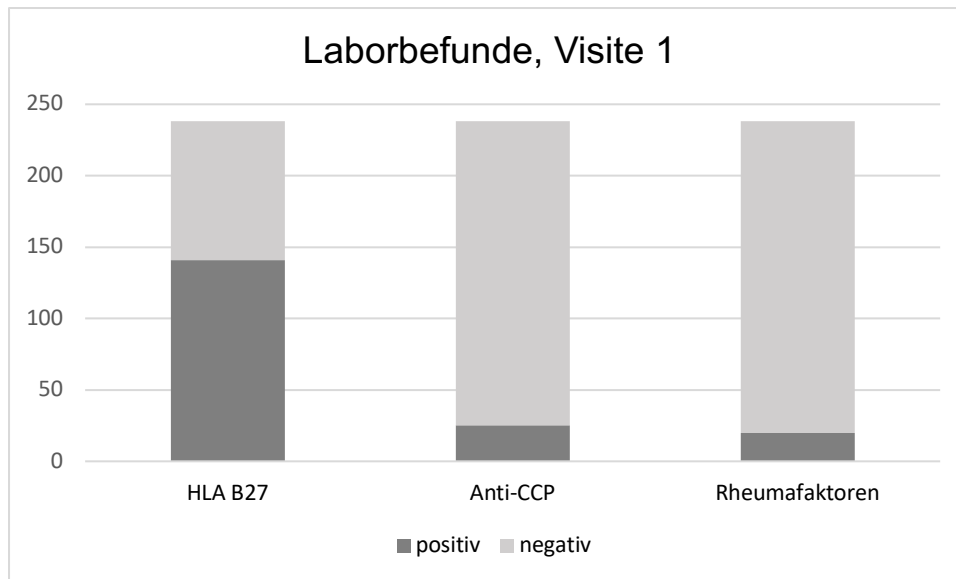


Abbildung 17: Laborbefunde der axSpa Kohorte

Tabelle 17: Laborbefunde, Gesamtkohorte

Kategorie	
HLA-B27	239 Patienten
Positiv	142 (59,4%)
Negativ	97 (40,6 %)
Rheumafaktoren	239 Patienten
Positiv	20 (8,4 %)
Negativ	219 (91,6 %)
Anti-CCP	239 Patienten
Positiv	24 (10,1 %)
Negativ	214 (9,9%)

4.2 Erhebungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Selbsteinschätzung, der Krankheitsaktivität, psychisches Wohlbefinden und Lebensqualität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, also Studieneinschluss, dargestellt.

4.2.1 Selbsteinschätzung der Patienten

Bei Studieneinschluss wurde die durchschnittliche Krankheitsaktivität der Patienten auf 49,6/100 geschätzt von den Fachärzten für Rheumatologie. Die von den Patienten selbst ausgefüllten PRO nahmen Werte von 0 bis 10 an. Der Schweregrad des abgefragten PRO war aufsteigend. Die Patienten selbst schätzten ihren Gesundheitszustand (0 = sehr gut, 10 = sehr schlecht) mit 4,8 von 10 Punkten im Mittelfeld ein. Die Funktionsfähigkeit im Alltag (0 = sehr gut, 10 = sehr schlecht) lag im Median bei 5, ebenso wie das körperliche Wohlbefinden. Das psychische Wohlbefinden (0 = sehr gut, 10 = sehr schlecht) wurde mit 4 Punkten im Median besser bewertet. Die Situationsbewältigung (0 = nicht schwierig, 10 = sehr schwierig)

lag im Median bei 5 von 10 Punkten. Schlafprobleme (0 = gar nicht, 10 = sehr stark) wurden von den Patienten mit 6 von 10 Punkten eher als stark eingeschätzt.

Tabelle 18: Ergebnisse PRO, Gesamtkohorte

Kategorie	Kohorte MW ($\pm$ SD); Min – Max Med; 1.Q/ 3.Q
Krankheitsaktivität 0: keine Aktivität 100: sehr hohe Aktivität	49,6 ($\pm$ 23,7); 0 – 100 50; 30/ 70
Gesundheitszustand 0: sehr gut 10: sehr schlecht	4,8 ($\pm$ 2,3); 0 – 10 5; 3/ 6,75
Funktionsfähigkeit im Alltag 0: keine Einschränkungen 10: sehr starke Einschränkungen	4,6 ($\pm$ 2,9); 0 – 10 5; 2/ 7
Körperliches Wohlbefinden 0: sehr gut 10: sehr schlecht	5,3 ($\pm$ 2,4); 0 – 10 5; 3/ 7
Psychisches Wohlbefinden 0: sehr gut 10: sehr schlecht	4,3 ($\pm$ 2,7); 0 – 10 4; 2/ 6
Situationsbewältigung 0: sehr gut 10: sehr schlecht	4,4 ($\pm$ 2,7); 0 – 10 5; 2/ 7
Schlafprobleme 0: gar keine 10: sehr stark	5,3 ($\pm$ 3,3); 0 – 10 6; 2/ 8

4.2.2 Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wurde abgebildet durch den ASDAS Score, durch die Bath Indices (BASDAI, BASMI, BASFI) und indirekt durch den FFbH. Die Scores BASDAI, BASFI und FFbH sind klassische PROs und wurden ausschließlich von dem Patienten beantwortet. Der BASMI wurde vom Facharzt für Rheumatologie durchgeführt und das ASDAS ist ein zusammengesetzter Score aus Ergebnissen des BASDAI, einer Globalbeurteilung und Laborparametern.

Der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) kann Werte von 0 bis 10 annehmen. Je höher die Werte sind, desto stärker ist die Krankheitsaktivität. Ab einem Wert von 2,1 spricht man bereits von einer hohen Krankheitsaktivität. Bei Studieneinschluss betrug der ASDAS Score im Durchschnitt aller Patienten 2,6 ($\pm$ 0,9) Punkte. Mehr als die Hälfte der Studienpatienten, 67% (165 Patienten), wiesen somit eine hohe Krankheitsaktivität auf. 33% (75 Patienten) der Patienten befanden sich mit einem Wert von unter 2,1 in klinischer Remission. Bei 5 Patienten fehlten Angaben, sodass der Score nicht errechnet werden konnte.

Tabelle 19: ASDAS, Gesamtkohorte

Keine Krankheitsaktivität	Geringe Krankheitsaktivität	Hohe Krankheitsaktivität	Sehr hohe Krankheitsaktivität
7,7% (18)	25,3% (59)	51,5% (129)	15,5% (36)

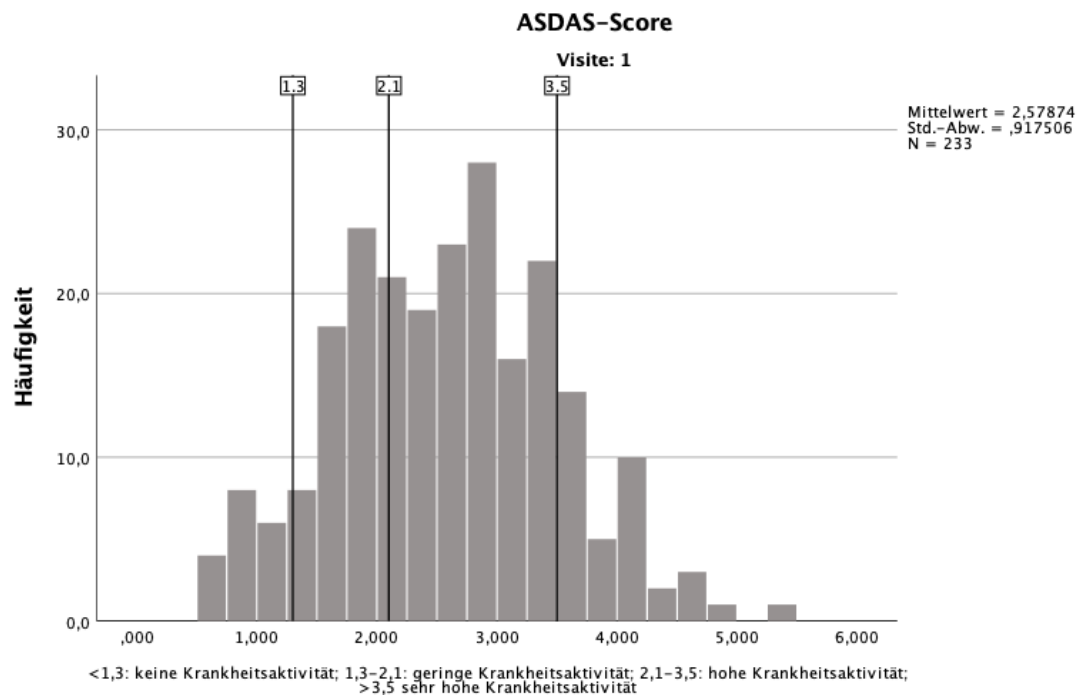


Abbildung 18: ASDAS-Score bei Visite 1

Der BASDAI erfasst wie der ASDAS die Krankheitsaktivität und kann ebenso wie die Fragebögen ASDAS und BASFI Punkte von 0 bis 10 annehmen. Je höher die Werte sind, desto höher ist die Krankheitsaktivität. Ab einem Wert von 4 spricht man bereits von einer hohen Krankheitsaktivität. Durchschnittlich hatten die Patienten bei Studieneinschluss einen Wert von 4,6 ($\pm 2,0$). Geht man davon aus, dass ab einem Wert von >4 eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt, so hatten 61,4% (137) der Patienten beim Studieneinschluss eine hohe Krankheitsaktivität. Bei 15 Patienten fehlten die Angaben.

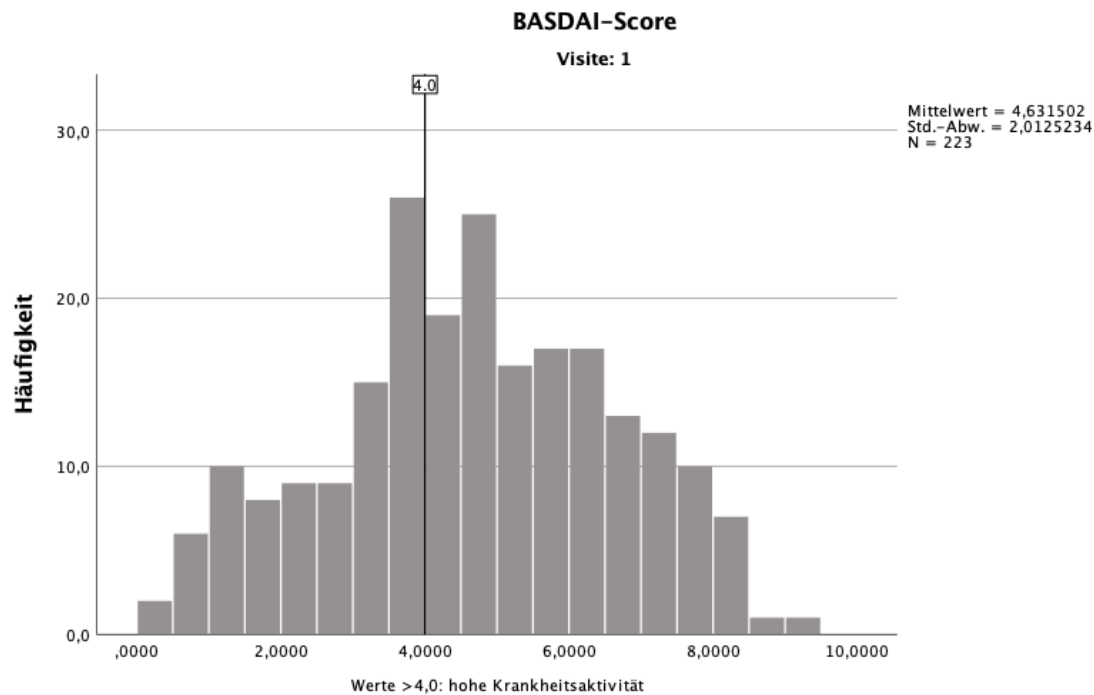


Abbildung 19: BASDAI-Score bei Visite 1

Die Ergebnisse des BASDAI und ASDAS gleichen sich mit 61,4% der Patienten im BASDAI und 67% der Patienten im ASDAS mit hoher Krankheitsaktivität. Auch die behandelnden Fachärzte wurden nach der Krankheitsaktivität der Patienten gefragt. Hier konnten Werte von 0% - 100% angegeben werden. Im Schnitt wurden die Patienten auf eine Krankheitsaktivität von 49,6% geschätzt. Hier fehlten 7 Angaben. Bei 8 Patienten wurde die Krankheitsaktivität auf 0% geschätzt und bei 7 Patienten wurde die Krankheitsaktivität auf 100% geschätzt. 39,1% der Patienten hatten eine Krankheitsaktivität über 50% bei Studieneinschluss.

Der BASFI, welcher die Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit angibt kann ebenso Werte von 0 bis 10 annehmen. Je höher der Score, desto höher ist die körperliche Beeinträchtigung. Bei Studieneinschluss betrug der durchschnittliche Wert aller eingeschlossener Probanden 3,1 Punkte. 10 Patienten erreichten den Score 0 Punkte und hatten somit keine körperlichen Funktionseinschränkungen.

Im BASMI wird die Beweglichkeit der Wirbelsäule abgebildet. Je höher der Score desto unbeweglicher ist die Wirbelsäule des Patienten. Bei Studieneinschluss betrug der durchschnittliche Score 1,13 Punkte. Dies lag somit unter dem Wert 1,2, welcher festgelegt wurde als Cut-Off Wert für Beweglichkeitseinschränkungen (s. 3.2.5). 58,4 Prozent aller Patienten befanden sich bei Studieneinschluss unter einem Wert von 2,0, welcher als altersunabhängiger Wert für Einschränkungen in der Beweglichkeit gilt.

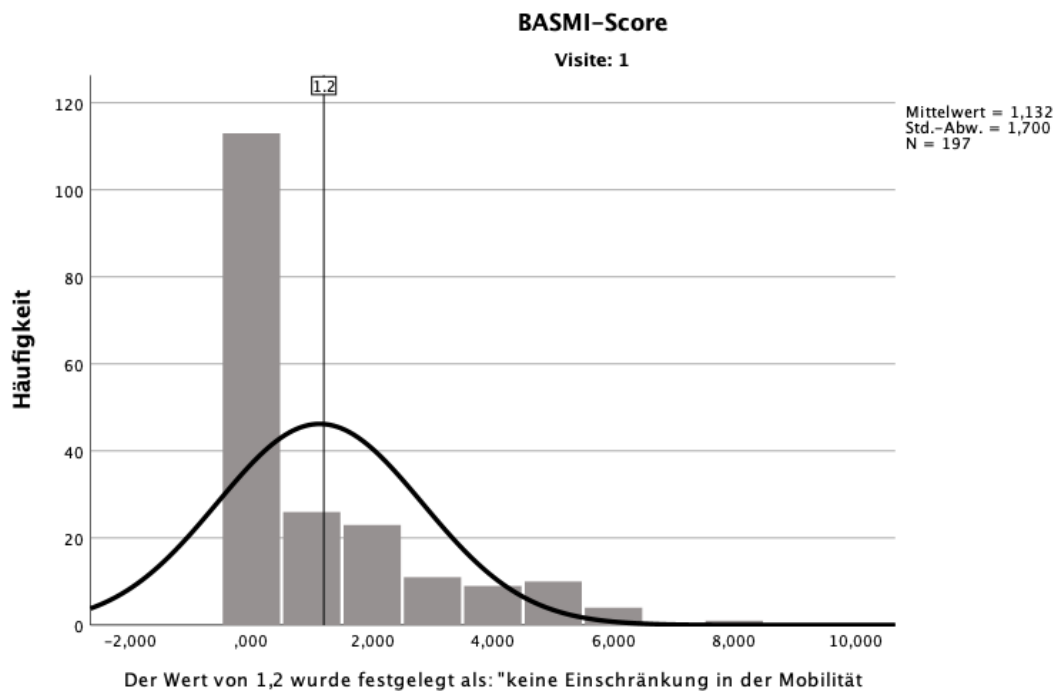


Abbildung 20: BASMI-Score bei Visite 1

Die Funktionalität im Alltag, und damit indirekt auch die Einschränkungen im Alltag durch axSpa (Visite 1) und ein indirektes Maß für das Therapieansprechen bei Visite 2 wurden durch den FFbH abgebildet. Die Werte des Scores sind prozentual angegeben und gehen von 0% - 100%. Durchschnittlich wies die axSpa Kohorte mit 80,3% eine normale Funktionskapazität, an der unteren Grenze auf. 51,5% hatte keine Einschränkungen. 12,8% der Patienten hatte jedoch bei Studieneinschluss bereits eine klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung.

Tabelle 20: FFbH Ergebnisse, Gesamtkohorte

FFbH	
51,5% (121)	100 – 80% Normale Funktionskapazität
23,8% (56)	70 – 80% Mäßige Einschränkung der Funktionskapazität
11,9% (28)	70 – 60% Auffälliger Befund
12,8% (30)	< 60% klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung

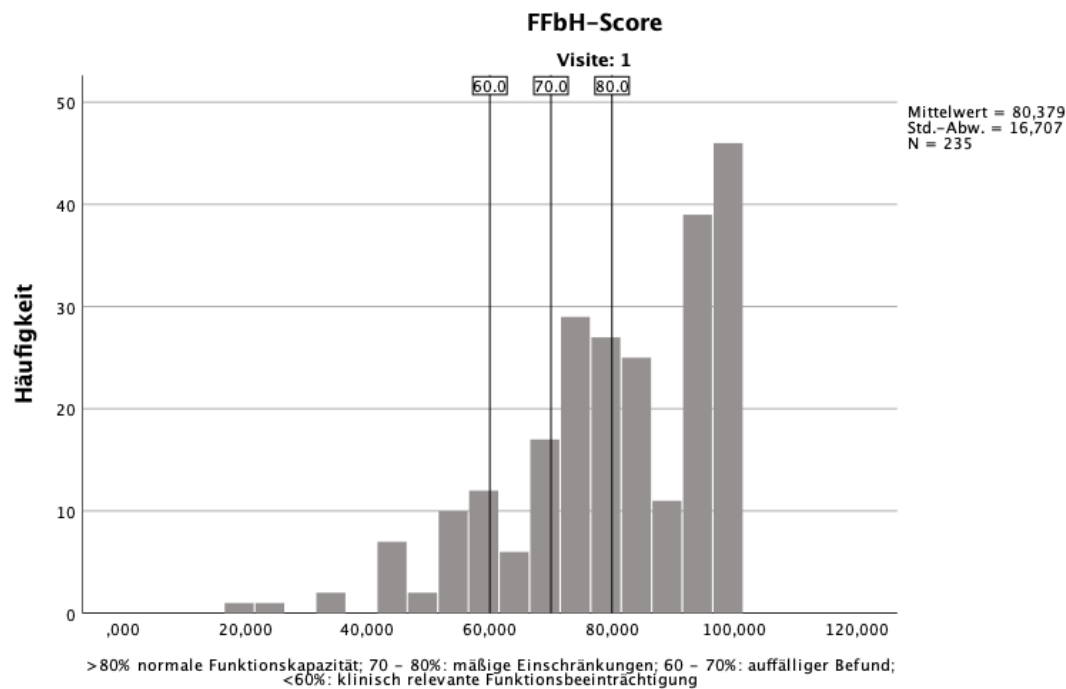


Abbildung 21: FFbH-Score bei Visite 1

Tabelle 21: Ergebnisse Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen, Gesamtkohorte

Messinstrument	MW ($\pm$ SD); Min – Max Med; 1.Q/ 3.Q
ASDAS	2,6 ($\pm$ 0,9); 0,7 – 5,4 2,6; 1,9/ 3,3 Shapiro-wilk: 0,138
Frauen	2,68
Männer	2,52
p-Wert	p = 0,64
BASDAI	4,6 ($\pm$ 2,0); 0 – 9,2 4,6; 3,4/ 6,2 Shapiro-wilk: ,000
Frauen	4,7 ($\pm$ 2,0)
Männer	4,4 ($\pm$ 2,0)
p-Wert	P = 0,19
Krankheitsaktivität (Einschätzung durch FA)	49,61 ($\pm$ 23,7); 0 – 100 50; 30/70 Shapiro-wilk: ,000
BASFI	3,1 ($\pm$ 2,4); 0 – 10 2,9; 1/ 4,6 Shapiro-wilk: ,000
Frauen	3,17 ($\pm$ 2,4)
Männer	3,02 ($\pm$ 2,4)
p-Wert	P = 0,66
BASMI	1,2 ($\pm$ 1,7); 0 – 9,2 0; 0/ 2,0 Shapiro-wilk: ,000
Frauen	1,00 ($\pm$ 1,5)
Männer	1,37 ($\pm$ 2,0)

p-Wert	P = 0,12
FFbH	80 ($\pm 16,7$); 19 - 100 83; 72/94 Shapiro-wilk: ,000
Frauen	80,02 ($\pm 15,5$)
Männer	80,58 ($\pm 18,2$)
p-Wert	P = 0,8

4.2.3 Lebensqualität, Wohlbefinden und psychische Gesundheit

Die HrQoL wurde mittels dem Fragebogen EuroQoL-5D abgebildet, welcher Werte von 0 – 1 annehmen kann. Je höher die Werte sind, desto besser ist die HrQoL. In der axSpa Patientenkohorte betrug der EuroQoL-5D durchschnittlich bei Studieneinschluss 0,7 ($\pm 0,3$) und war somit leicht reduziert. Bei 8 Patienten fehlte die Angabe. Es gab 10 Patienten, die keine Einschränkungen in ihrer HrQoL angaben. 46,2% (110 Patienten) der Patienten erreichten einen Wert von 0,887, was einer guten HrQoL entspricht.

Mit dem Score WHO-5 wurde das psychische Wohlbefinden der Patienten in Rheuma-VOR abgefragt. Der Score kann Werte von 0 – 100 erreichen. Je höher die Werte sind, desto größer ist das psychische Wohlbefinden. Durch bestimmte in der Literatur definierte Cut-Off Werte kann Aufschluss über das Vorliegen einer Depression erlangt werden. Im Durchschnitt betrug der Wert der AxSpa Patienten bei Studieneinschluss 43,5 und war somit erheblich reduziert. Bei 8 Patienten lagen keine Angaben vor. Bei mehr als der Hälfte, ca. 52% der Patienten galt das Vorliegen einer Depression als unwahrscheinlich. Eine milde Depression konnte laut WHO-5 Fragebogen bei ca. 16% der Patientenkohorte vermutet werden und eine Major Depression sogar bei 33%.

Tabelle 22: WHO-5, Gesamtkohorte

WHO-5	
51,3% (118)	Keine Depression (>50 Punkte)
15,8% (36)	Milde Depression (28 – 50 Punkte)
32,9% (76)	Major Depression (<28 Punkte)

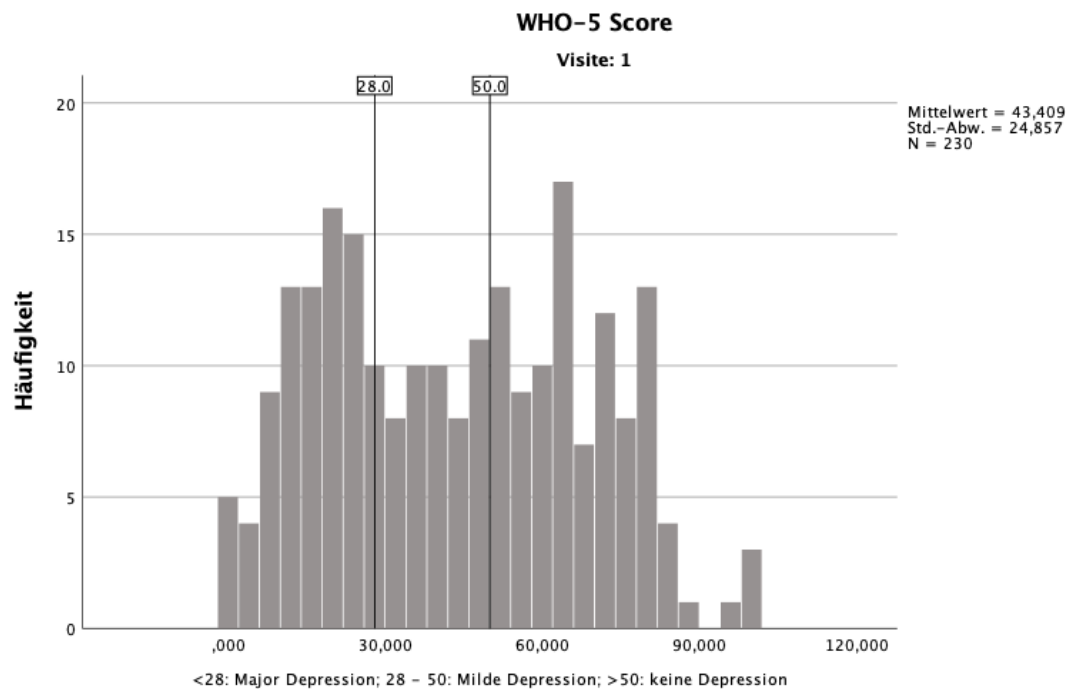


Abbildung 22: WHO-5 Score bei Visite 1

Zur Diagnostik von depressiver Symptomatik wurde der PHQ-9 genutzt. Der PHQ-9 kann Werte von 0 - 27 annehmen. Bei 5 Patienten fehlten die Angaben. Je höher der Wert des Scores ist, desto schwerwiegender ist die depressive Symptomatik. Mit durchschnittlich 8,4 ($\pm$ 5,2) Punkten wies die axSpa Kohorte eine leichte oder unterschwellig depressive Störung auf. Dies deckt sich mit dem durchschnittlichen Ergebnis des WHO 5. Eine Major Depression, unabhängig des Ausmaßes, lag bei 36,5% der Patienten vor. Der größte Teil der Patienten hatte bei Studieneinschluss eine leichte oder unterschwellige depressive Symptomatik. Bei 30,5% lag laut dem PHQ-9 keine depressive Störung vor.

Tabelle 23: PHQ-9 Ergebnisse, Gesamtkohorte

Skalensummenwert Depressivität	Schweregrad
30,5%	<5: keine depressive Störung vorhanden
32,6%	5 – 9: leichte oder unterschwellige depressive Störung
23,6%	10 - 14 Major Depression, mittleren Ausmaß
8,6%	15 – 19: Major Depression, ausgeprägtes Ausmaß

4,3%	>19: Major Depression, schwerstes Ausmaß
------	--

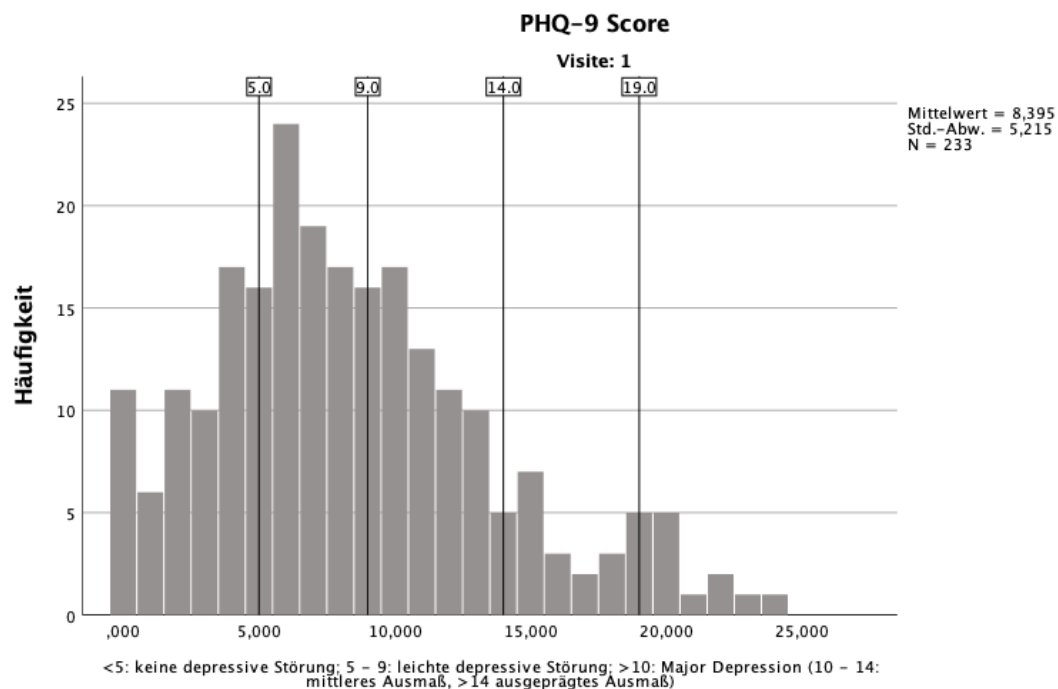


Abbildung 23: PHQ-9 Score bei Visite 1

Der FACIT F objektiviert die bei axSpa Patienten häufig vorliegende psychische Erschöpfung, welche über einen normalen körperlichen Erschöpfungszustand hinausgeht. Der Score kann Werte von 0 bis 52 annehmen. Je höher der Wert des Scores, desto unwahrscheinlicher ist das Vorliegen einer Fatigue. Es fehlten die Angaben von 5 Patienten. Bei Studieneinschluss betrug der durchschnittliche Wert aller Probanden 33,2 ($\pm$ 11,2) Punkte. Das Ergebnis von 30,5% der Patienten gab keinen Anhalt für eine Fatigue. Bei jedoch 69,5% der Patienten lag laut dem Fragebogen bereits eine geringe bis sogar schwere Fatigue vor.

Tabelle 24: FACIT Ergebnisse, Gesamtkohorte

Skalensummenwert FACIT	Schweregrad Fatigue
30,5%	40 – 52: Keine, oder leichte Fatigue
42,5%	27 – 39: Geringe Fatigue
21%	14 – 26: Mittelschwere Fatigue
6%	<14: Schwere Fatigue

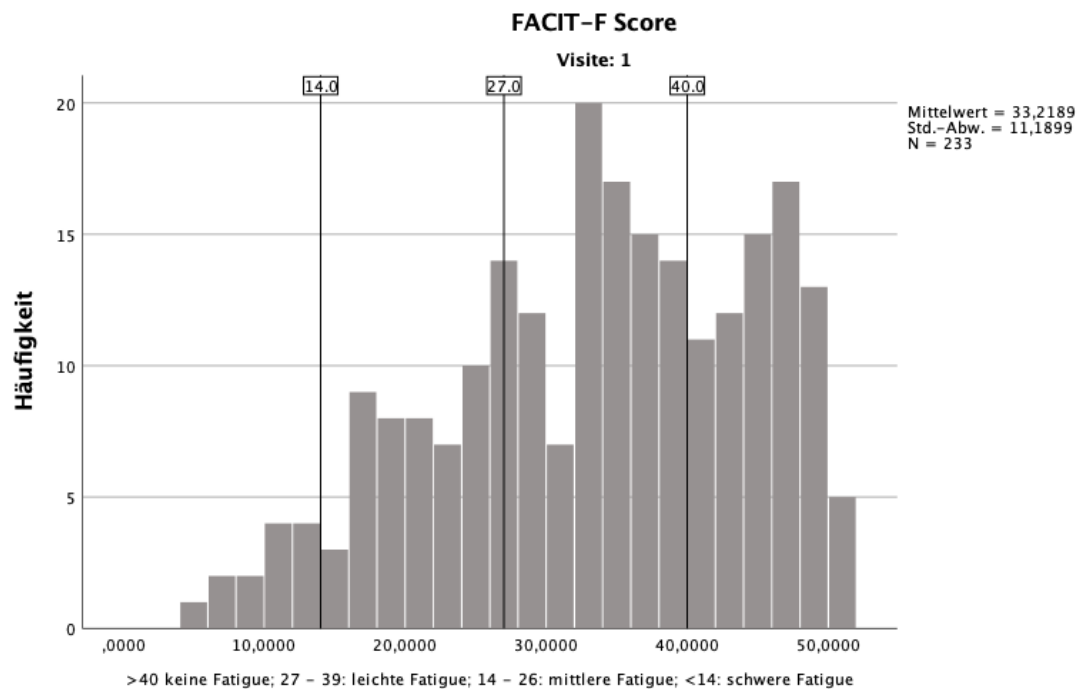


Abbildung 24: FACIT-F Score bei Visite 1

Bei den PRO, welche ähnliche Aussagen abfragen wie die oben genannten Scores PHQ9, WHO-5, EuroQoL-5D und FACIT-F fielen die Ergebnisse durchschnittlich den Scores ähnlich aus. Es fehlten jeweils 9 Angaben. Je höher die Punktezahl war, desto schlechter war das abgefragte Outcome. Beim PRO „psychisches Wohlbefinden“ gaben die Patienten im Median 4 Punkte an. Bim PRO „Schlafstörung“ gaben die Patienten besonders schlechte Werte mit im Median 6 Punkten. Auch im PRO „Situationsbewältigung“ gaben die Patienten 5 Punkten.

Tabelle 25: Ergebnisse Zusammenfassung psychische Gesundheit und HRQoL

Messinstrument	MW ($\pm$ SD); Min – Max Med; 1.Q/ 3.Q
EuroQoL-5D	0,7 ($\pm$ 0,3); 0,1 – 1,0 0,9; 0,361/ 0,887 Shapiro-wilk: ,000
WHO-5	43,5 ($\pm$ 0,3); 0 – 100 44; 20/ 64 Shapiro-wilk: ,000
PHQ-9	8,4 ($\pm$ 5,2); 0- 24 8; 5/ 11 Shapiro-wilk: ,000
FACIT-F	33,3 ($\pm$ 11,1); 5 – 52 34; 25,8/ 42 Shapiro-wilk: ,000
PRO: psychisches Wohlbefinden	4,22 ($\pm$ 2,8) 4; 2/ 6 Shapiro-wilk: ,000

PRO: Schlafstörungen	5,5 ($\pm 3,3$) 6; 1/ 7 Shapiro-wilk: ,000
PRO: Situationsbewältigung	4,8 ($\pm 2,6$) 5; 1/ 5,75 Shapiro-wilk: ,000

4.3 Ein Jahres Follow-up Untersuchung

4.3.1 Soziodemographie

Da das 1j-FU bei weniger als einem Drittel der Patienten durchgeführt werden konnte, erfolgt hier eine erneute kurze Darstellung der soziodemographischen Variablen.

Nach einem Jahr wurden 37 Männer und 39 Frauen der ursprünglich eingeschlossenen Kohorte erneut visitiert. Das durchschnittliche Alter betrug 38,6 ($\pm 12,7$) Jahre. Der BMI betrug durchschnittlich 28,1 ($\pm 5,9$). 62% der Patienten im 1j-FU waren somit übergewichtig. Es gab 32 Raucher, was 42% der gesamt 1j-FU Kohorte entspricht. Der Anteil der Patienten die angab regelmäßig mehr als eine Stunde Sport pro Woche zu treiben, stieg in Visite 2 von 45% (Visite 1) auf 48% an.

Nach einem Jahr nach Erstdiagnose axSpa befanden sich mehr Patienten, die angaben zu arbeiten in der Kohorte, als bei Studieneinschluss. 88,2% der Patienten gab bei V2 an zuarbeiten. Der Unterschied war hier jedoch nicht statistisch signifikant ($X^2 p=0,085$).

Tabelle 26: Zusammenfassung soziodemografische Parameter Gesamtkohorte und 1j-FU

Kategorie	Gesamt	1j-FU
Alter bei Erstdiagnose	39,3 Jahre ($\pm 13,4$)	38,64 ($\pm 12,7$)
Frauen	40,3 ($\pm 14,3$) Jahre	39,54 ($\pm 13,6$)
Männer	38,2 ($\pm 12,2$) Jahre	37,70 ($\pm 11,8$)
BMI	27,2 kg/m ² ($\pm 5,6$)	28,13 kg/m ² ($\pm 5,9$)
• Frauen	27,4 kg/m ²	28,23 kg/m ²
• Männer	26,9 kg/m ²	28,04 kg/m ²
Berufstätigkeit	219	76
Vollzeit	122 (51%)	43 (56,6%)
Teilzeit	47 (19,7%)	19 (25,0%)
Arbeitslos	15 (6,3%)	4 (5,3%)
In Ausbildung	19 (7,95%)	5 (6,6%)
Rente	14 (5,6%)	5 (6,6%)
Sonstige	22 (9,2%)	0
Beschäftigungsverhältnis	224	73
Arbeitgeber	47 (21,0%)	15
Selbstständig	23 (10,3%)	5
Angestellt	153 (68,3%)	53
Beamtenstatus	1 (0,4%)	0

Wohnortgröße	239	76
> 1.000.000 Einwohner	14 (5,9 %)	2 (2,6%)
100.000 – 1.000.000 Einwohner	34 (14,2 %)	15 (19,7%)
20.000 – 100.000 Einwohner	58 (24,3 %)	14 (18,4%)
5.000 – 20.000 Einwohner	55 (23,0 %)	18 (23,7%)
< 5.000 Einwohner	78 (32,6 %)	27 (35,5%)
Wohnsituation	238	76
Allein	40 (16,7%)	11 (14,5%)
Mit Kindern	6 (2,5%)	1 (1,3%)
Mit Partner	67 (28%)	27 (35,5%)
Kinder und Partner	88 (36,8%)	28 (36,8%)
Kinder und weitere Personen	1 (0,4%)	1 (1,3%)
Partner und weitere Personen	2 (0,8%)	2 (2,6%)
Andere Wohnsituation	34 (14,2%)	6 (7,9%)
Pflegeheim	0	0
Sport	236	76
> 4 Stunden in der Woche	32 (13,6 %)	11 (14,5%)
2 - 4 Stunden in der Woche	33 (14,0 %)	13 (17,1%)
1 – 2 Stunden in der Woche	41 (17,4 %)	13 (17,1%)
< 1 Stunde in der Woche	34 (14,4 %)	13 (17,1%)
Keine sportliche Betätigung	96 (40,6 %)	26 (34,2%)
Raucherstatus	239	76
Nichtraucher	151 (63,2%)	44 (57,9%)
Raucher	88 (36,8%)	32 (42,1%)

4.3.2 Krankheitsverlauf

Das durchschnittliche Alter bei Beschwerdebeginn betrug in der 1j-FU Kohorte 35 ($\pm 12,3$) Jahre und unterschied sich nicht vom durchschnittlichen Alter bei Beschwerdebeginn der Gesamtkohorte. Die durchschnittliche Beschwerdedauer der Patienten betrug 44,4 ($\pm 59,4$) Monate. Im 1y-FU waren statistisch signifikant ($p=0,036$) weniger Patienten arbeitsunfähig (20%) als im Jahr vor der Erstdiagnose (39,1%). Die Länge der AU war aber durchschnittlich etwas länger. 8 Patienten berichteten von einem Krankenhausaufenthalt. Der Krankenhausaufenthalt betrug im Schnitt 10,5 ($\pm 6,55$) Tage. Prozentual gaben mit 11,8% deutlich mehr Patienten bei Visite 2 an, dass sie im vergangenen Jahr einen Reha Aufenthalt verbracht hatten. Bei Visite 1 waren es nur 3,8% (WCX $p=0,012$). Die Patienten der Visite 2 hatten im durchschnitt 4 ($\pm 3,2$) Komorbiditäten. Dies waren mehr Komorbiditäten als in Visite 1.

Tabelle 27: Krankheitsgeschichte, Gesamtkohorte und 1j-FU

Kategorie	Gesamt MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/3. Q	V1 MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	1y-FU MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	
Alter bei Beschwerdebeginn	35 Jahre ($\pm$ 13,5)	35 Jahre ($\pm$ 13,5)	35 Jahre ($\pm$ 12,3)	Non significance

	32 Jahre; 25/ 44	32 Jahre; 25/ 44	32,5 Jahre; 25,3/ 41,8	
Arbeitsunfähigkeit (n)	93 (39,1%)	35 (48,6%)	24 (32%)	WCX $p=0,022$ McNemartest $p=0,035$
Arbeitsunfähigkeit in Tagen innerhalb der letzten 12 Monate	34,5 Tage ($\pm 62,6$); 15 Tage; 5,25/ 30	20,3 ($\pm 24,9$) 14 Tage; 5/ 20,5	35,75 Tage (± 80) 15,5 Tage; 5/ 26,25	WCX $p=0,034$
Krankenhausaufenthalt (n)	19 (8%)	7 (9,3%)	8 (10,5%)	Non significance
Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate	8,8 Tage ($\pm 7,4$) 8 Tage; 3/ 13	7,124 Tage ($\pm 5,3$) 7 Tage; 3/10	10,5 Tage ($\pm 6,5$) 9,5 Tage; 5,5/ 16,3	Non significance $P=0,18$
Rehabilitationsmaßnahme	9 (3,8%)	3 (3,9%)	9 (11,8%)	$p=0,012$
Anzahl der Komorbiditäten	3,5 (± 3); 2; 2/ 4	4 (± 3) 2; 2/5	4 (± 3); 2; 2/ 5	Non significance

In den PRO zeigte sich durchweg eine Verbesserung bei allen Items. Die PROs „Gesundheitszustand“, „Funktionsfähigkeit“ und „Situationsbewältigung“ verbesserten sich statistisch stark signifikant (WCX: $p < 0,001$). Auch die Verbesserung bei den Items „Krankheitsaktivität“ und „Schlafprobleme“ war statistisch signifikant (WCX: $p < 0,05$).

Tabelle 28: Ergebnisse PRO, V1 und 1j-FU

PRO	V1 (mit 1j-FU)	V2	Δ (V1-V2)	WCX
Gesundheitszustand	5,01 ($\pm 2,3$)	3,73 ($\pm 2,2$)	1,4 ($\pm 2,8$)	<0,001
Krankheitsaktivität	48,9 (± 24)	41,3 ($\pm 26,8$)	7,2 ($\pm 31,1$)	0,05
Funktionsfähigkeit	4,9 ($\pm 3,0$)	3,7 ($\pm 2,8$)	1,3 ($\pm 2,9$)	<0,001
Körperliches Wohlbefinden	5,22 ($\pm 2,5$)	4,6 ($\pm 2,6$)	0,64 ($\pm 2,6$)	0,069
Psychisches Wohlbefinden	4,16 ($\pm 2,8$)	3,9 ($\pm 2,9$)	0,24 ($\pm 3,1$)	0,832
Situationsbewältigung	4,8 ($\pm 2,6$)	3,5 ($\pm 2,7$)	1,3 ($\pm 3,0$)	<0,001
Bewältigung allgemeiner Tätigkeiten	1,27 ($\pm 0,5$)	1,1 ($\pm 0,4$)	0,1 ($\pm 0,5$)	0,087
Schlafstörung	5,5 ($\pm 3,3$)	4,4 ($\pm 3,4$)	1,1 ($\pm 4,1$)	0,025

4.3.3 Krankheitsaktivität

Nach einem Jahr war die Krankheitsaktivität im Durchschnitt bei allen genutzten Fragebögen gesunken. Die durchschnittliche Krankheitsaktivität im ASDAS war immer noch hoch. Neun Patienten hatten laut ASDAS keine Krankheitsaktivität mehr, jedoch gab es auch 47 Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität hatten. Fünf Patienten hatten eine klinisch sig. Verbesserung und weitere fünf Patienten sogar eine bedeutende Verbesserung.

Tabelle 29: Ergebnisse ASDAS, 1j-FU

Keine Krankheitsaktivität	Geringe Krankheitsaktivität	Hohe Krankheitsaktivität	Sehr hohe Krankheitsaktivität
< 1,3	1,3 – 2,1	2,1 – 3,5	> 3,5
12,5%	23,6%	53,8%	11,1%

Verbesserung zwischen V1 und V2 um $\geq 1,1$: klinisch signifikante Verbesserung: 5 Patienten

Verbesserung zwischen V1 und V2 um $\geq 2,0$: Bedeutende Verbesserung: 5 Patienten

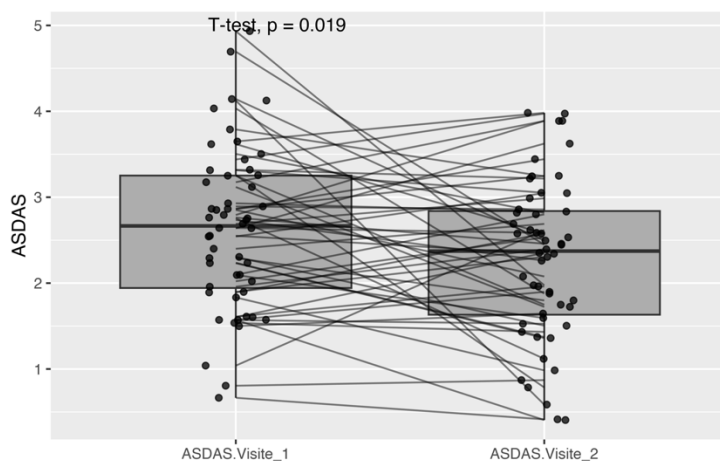


Abbildung 25: Verlauf ASDAS

Bei jedem der drei Bath Indices lag bei der zweiten Visite eine klinisch signifikante Verbesserung vor. Am meisten Verbesserte sich der Score des BASDAIs mit einem Delta von durchschnittlich 0,8 Punkten. So hatten bei Visite 2 nur noch 46,7% der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (BASDAI >4). Bei Visite 1 waren es noch 61,4%.

Die Beweglichkeit der Wirbelsäule verbesserte sich innerhalb des ersten Jahres nach Studieneinschluss. 87% Prozent aller Patienten hatten laut BASMI keine Einschränkungen in der Wirbelsäulenbeweglichkeit (BASMI <2,0). Die Funktionsfähigkeit im Alltag gemessen mit dem BASFI verbesserte sich durchschnittlich um 0,5 Punkte.

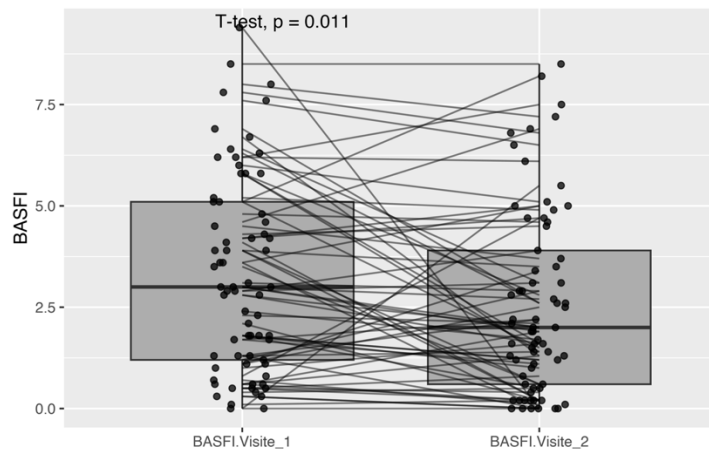


Abbildung 26: Verlauf BASFI

Gemessen am FFbH, einem anderen Fragebogen zur Funktionsfähigkeit im Alltag, zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung (WCX $p=0,091$). 69,7% der Patienten gab an eine normale Funktionsfähigkeit im Alltag zu haben. 13% der Patienten hatte jedoch weiterhin eine klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung.

Tabelle 30: Ergebnisse FFbH, 1j-FU

FFbH	
69,7%	100 – 80% Normale Funktionskapazität
11,9%	70 – 80% Mäßige Einschränkung der Funktionskapazität
5,2%	70 – 60% Auffälliger Befund
13,2%	< 60% klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung

Tabelle 31: Ergebnisse Zusammenfassung Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen, Gesamtkohorte, V1, 1j-FU

Messinstrument	Gesamtkohorte MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	V1 MW ($\pm$ SD); Med; 1.Q/ 3.Q	V2 MW ($\pm$ SD); Med; 1.Q/ 3.Q	Verlauf V1 – V2 Δ V1-V2
ASDAS	2,6 ($\pm$ 0,9); 2,6; 1,9/ 3,3	2,6 ($\pm$ 0,9) 2,6; 1,9/ 3,3 M: 2,52 ($\pm$ 0,9) W: 2,68 ($\pm$ 0,9) $p = 0,22$	2,3 ($\pm$ 0,9) 2,4 M: 2,24 ($\pm$ 0,9) W: 2,4 ($\pm$ 0,9) $p = 0,5$	t-Test $p = 0,009$ $\Delta 0,35 (\pm 1,1)$
BASFI	3,1 ($\pm$ 2,4); 2,9; 1/ 4,6	3,3 ($\pm$ 2,4) 3,0; 1,2/ 5,1	2,6 ($\pm$ 2,3) 1,9	WCX $p = 0,010$

		M: 3,02 ($\pm 2,4$) W: 3,17 ($\pm 2,4$) P = 0,66	M: 2,45 ($\pm 2,3$) W: 2,64 ($\pm 2,4$) P = 0,72	Δ 0,71 ($\pm 2,3$)
BASDAI	4,6 ($\pm 2,0$); 4,6; 3,4/ 6,2	4,9 ($\pm 2,0$); 4,7; 3,6/ 6,4 M: 4,4 ($\pm 2,0$) W: 4,7 ($\pm 2,0$) P = 0,19	3,8 ($\pm 2,1$) 3,6 M: 3,56 ($\pm 2,2$) W: 4,04 ($\pm 2,0$) P = 0,33	WCX p < 0,001 Δ 1,05 ($\pm 2,0$)
BASMI	1,2 ($\pm 1,7$); 0; 0/ 2,0	1,3 ($\pm 1,8$) 1; 0/ 2,0 M: 1,37 ($\pm 2,0$) W: 1,00 ($\pm 1,5$) P = 0,12	0,9 ($\pm 1,9$) 0 M: 1,2 ($\pm 2,3$) W: 0,6 ($\pm 1,2$) P = 0,22	WCX p = 0,007 Δ 0,48 ($\pm 2,2$)
FFbH	80 ($\pm 16,7$); 83; 72/94	80,2 ($\pm 16,7$) 84; 68/94 M: 80,58 ($\pm 18,2$) W: 80,02 ($\pm 15,5$) P = 0,8	83,7 ($\pm 16,9$) 92 84,24 ($\pm 17,7$) 83, 23 ($\pm 16,4$) P = 0,8	WCX p = 0,091 Δ -3,6 ($\pm 15,3$)

4.3.4 Lebensqualität und Wohlbefinden

Im Ein Jahres-Verlauf nahm nicht nur die Funktionsfähigkeit zu, sondern auch die Lebensqualität. Der Score des EuroQoL-5D verbesserte sich statistisch signifikant (WCX p=0,006) um im Schnitt 0,1 Punkte. Im Fragebogen WHO-5, welcher auch Hinweise auf das Vorliegen einer Depression geben kann, verzeichnete ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung (WCX p=0,015). Bei neun (11,8%) Patienten gab es keine Veränderung. Bei 54,2% der Patienten gab es eine Verbesserung, und bei 30,6% der Patienten lag eine Verschlechterung der Lebensqualität vor.

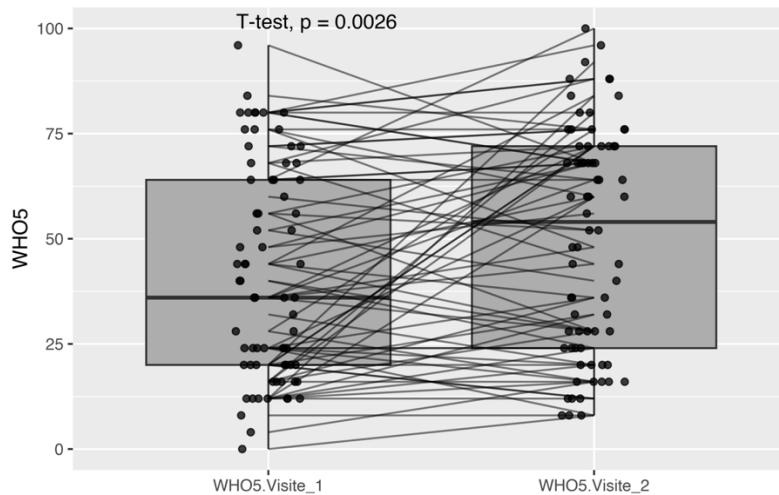


Abbildung 27: Verlauf WHO-5

Tabelle 32: Ergebnisse HRQoL, Gesamtkohorte, V1, 1j-FU

Messinstrument	Gesamtkohorte MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	V1 MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	V2 MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	
EuroQoL-5D	0,7 ($\pm$ 0,3) 0,9; 0,4/ 0,8	0,7 ($\pm$ 0,3) 0,9; 0,4/ 0,9	0,8 ($\pm$ 0,3) 0,9	WCX $P = 0,006$ $\Delta -0,085$ ($\pm 0,25$)
WHO-5	43,5 ($\pm$ 30); 44; 20/ 64	41,7 ($\pm$ 25) 36; 20/ 64	50,9 ($\pm$ 26,6) 58	WCX $P = 0,015$ $\Delta -8,5 (\pm 23,1)$

4.3.5 Depressivität und Fatigue

Auch die Symptome einer Depressivität verbesserten sich von V1 zu V2 statistisch signifikant (WCX: $p < 0,001$). Nur noch 28% aller Patienten hatten laut PHQ9 eine Major Depression, jedweden Ausmaßes.

Tabelle 33: Ergebnisse PHQ9, 1j-FU

Skalensummenwert Depressivität, V2	Schweregrad
50,7%	<5: keine depressive Störung vorhanden
21,3%	5 – 9: leichte oder unterschwellige depressive Störung
16%	10 - 14 Major Depression, mittleren Ausmaß
10,7%	15 – 19: Major Depression, ausgeprägtes Ausmaß

1,3%	>19: Major Depression, schwerstes Ausmaß
------	--

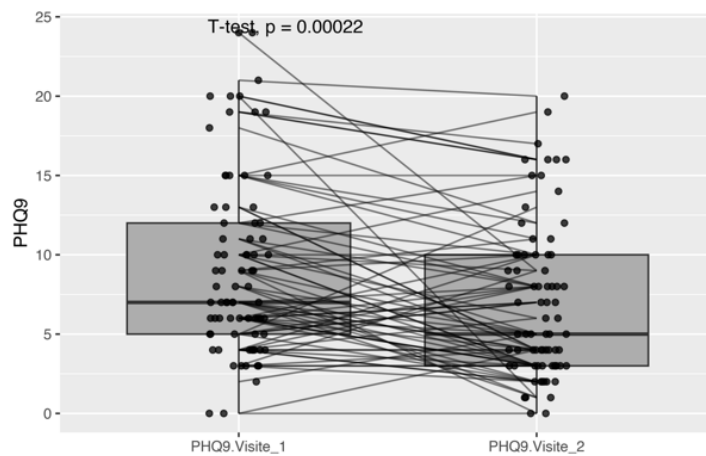


Abbildung 28: Verlauf PHQ-9

Auch die Symptomatik der Komorbidität Fatigue verbesserte sich statistisch signifikant (WCX $p=0,001$). Das Ergebnis von 41,3% der Patienten gab keinen Anhalt für eine Fatigue. Jedoch lag weiterhin bei 58,7% aller Patienten eine, wenn auch größtenteils nur geringe, Fatigue Symptomatik vor.

Tabelle 34: Ergebnisse FACIT, 1j-FU

Skalensummenwert FACIT, V2	Schweregrad Fatigue
41,3%	40 – 52: Keine, oder leichte Fatigue
38,7%	27 – 39: Geringe Fatigue
17,3%	14 – 26: Mittelschwere Fatigue
2,7%	<14: Schwere Fatigue

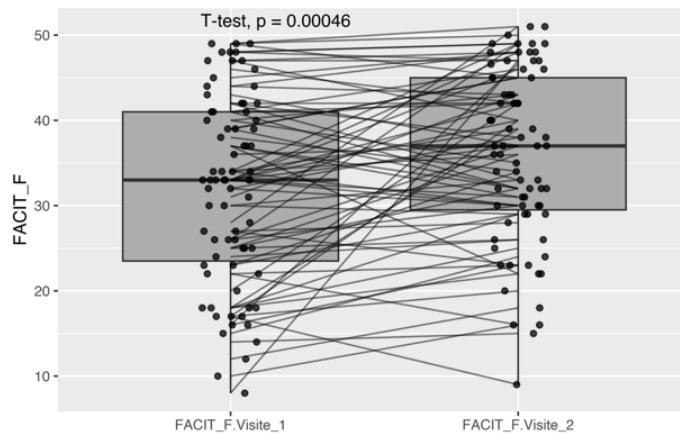


Abbildung 29: Verlauf FACIT-F

Tabelle 35: Zusammenfassung Ergebnisse psychische Gesundheit, Gesamtkohorte, V1 und 1j-FU

Messinstrument	Gesamtkohorte MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	V1 MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	V2 MW ($\pm$ SD) Med; 1.Q/ 3.Q	
PHQ-9	8,4 ($\pm$ 5,2) 8; 5/ 11	9,1 ($\pm$ 5,4) 7,5; 5/ 12	7,0 ($\pm$ 4,9) 5	WCX $P < 0,001$ $\Delta 2,0 (\pm 4,5)$
FACIT-F	33,3 ($\pm$ 11,1) 34; 25,8/ 42	31,9 ($\pm$ 11) 33; 23,3/ 41	35,4 ($\pm$ 10,1) 37	WCX $P = 0,001$ $\Delta -4,0 (\pm 9,4)$

4.4 Einflussfaktoren auf Krankheitsaktivität

Im Folgenden wurde untersucht, welche Einflussfaktoren sich auf die Krankheitsaktivität auswirken. Die Krankheitsaktivität wurde hierzu mittels ASDAS und BASDAI, sowie der ärztlichen Einschätzung der Krankheitsaktivität gemessen. Die Funktionsfähigkeit, welche ein indirektes Maß für Krankheitsaktivität sein soll, wurde hier miteinbezogen und durch die subjektive Selbsteinschätzung, den BASFI und FFbH ermittelt.

Die beiden Scores für Krankheitsaktivität ASDAS und BASDAI korrelierten bei V1 stark und bei V2 mittel. Die beiden Scores für Funktionsfähigkeit BASFI und FFbH korrelierten bei beiden Visiten sehr stark miteinander. Die Krankheitsaktivität gemessen durch ASDAS korrelierte mittel mit der Funktionsfähigkeit. Der BASDAI korrelierte dahingegen stark mit dem FFbH und sehr stark mit dem BASFI.

Tabelle Korrelationskoeffizienten nach Spearman

Tabelle 36: Korrelationen Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen

	ASDAS	BASDAI	BASFI	FFbH
--	-------	--------	-------	------

ASDAS	1	0,699**	0,492**	-0,403**
BASDAI	0,699**	1	-0,689**	-0,626**
BASFI	0,492**	-0,689**	1	-0,852**
FFbH	-0,403**	-0,626**	-0,852**	1

4.4.1 Soziodemographische Einflussfaktoren

Soziodemographische Faktoren wie Alter oder biologisches Geschlecht zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität oder der Funktionsfähigkeit. Zum Studieneinschluss (V1 Gesamtkohorte) unterschieden sich übergewichtige Patienten sig. von Normalgewichtigen in der Krankheitsaktivität (MWU ASDAS $p=0,043$ und MWU BASDAI $p=0,011$) und in der Funktionsfähigkeit (MWU FFbH $p=0,010$).

Tabelle 37: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach BMI

Visite 1	BMI < 25 (n = 99)	BMI > 25 (n = 134)	p-wert
ASDAS	2,4 ($\pm 0,9$)	2,7 ($\pm 0,9$)	0,043
BASDAI	4,3 ($\pm 1,7$)	5,0 ($\pm 2,2$)	0,011
BASFI	2,8 ($\pm 2,2$)	3,2 ($\pm 2,5$)	0,163
FFbH	83,0 ($\pm 16,7$)	78,3 ($\pm 16,5$)	0,010
Visite 2	BMI < 25 (n = 27)	BMI > 25 (n = 45)	p-wert
ASDAS	2,2 ($\pm 1,1$)	2,4 ($\pm 0,8$)	0,412
BASDAI	3,2 ($\pm 2,1$)	4,1 ($\pm 2,0$)	0,057
BASFI	1,7 ($\pm 1,6$)	3,1 ($\pm 2,5$)	0,025
FFbH	90,1 ($\pm 10,1$)	79,8 ($\pm 18,8$)	0,016

Im 1j-FU waren die Unterschiede in der Krankheitsaktivität nicht mehr statistisch signifikant. Der Unterschied in der Funktionsfähigkeit blieb bestehen.

Statistisch signifikant unterschieden sich in beiden Visiten Patienten, die regelmäßig mehr als eine Stunde Sport pro Woche trieben von den Patienten die Angaben kein Sport zu treiben.

Tabelle 38: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach sportlicher Betätigung

Visite 1	< 1h Sport/ Woche (n = 127)	> 1h Sport/ Woche (n = 103)	p-wert
ASDAS	2,7 ($\pm 0,9$)	2,4 ($\pm 0,9$)	0,033

BASDAI	4,8 ($\pm 2,0$)	4,2 ($\pm 2,0$)	0,001
BASFI	3,5 ($\pm 2,4$)	3,5 ($\pm 2,2$)	0,110
FFbH	77,5 ($\pm 17,5$)	83,9 ($\pm 15,0$)	0,003
Visite 2	< 1h Sport/ Woche (n = 39)	> 1h Sport/ Woche (n = 33)	p-wert
ASDAS	2,6 ($\pm 0,8$)	2,0 ($\pm 0,9$)	0,04
BASDAI	4,3 ($\pm 2,0$)	3,3 ($\pm 2,1$)	0,033
BASFI	3,0 ($\pm 2,4$)	2,0 ($\pm 2,1$)	0,047
FFbH	80,1 ($\pm 18,5$)	87,5 ($\pm 14,4$)	0,083

Raucher und Nicht-Raucher unterschieden sich nicht. Patienten, welche allein lebten, zeigten keine statistisch sig. Unterschiede in der Krankheitsaktivität oder in der Funktionsfähigkeit. Berufstätige Patienten wiesen in allen Scores der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit signifikant bessere Werte auf beim Studieneinschluss. Im 1y-FU war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Tabelle 39: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Berufsstatus

Visite 1	Nicht berufstätig (n = 47)	Berufstätig (n = 185)	p-wert
ASDAS	2,9 ($\pm 0,8$)	2,5 ($\pm 0,9$)	0,001
BASDAI	5,3 ($\pm 1,7$)	4,4 ($\pm 2,0$)	0,004
BASFI	4,3 ($\pm 2,4$)	2,8 ($\pm 2,3$)	<0,001
FFbH	72,2 ($\pm 19,7$)	82,5 ($\pm 15,2$)	<0,001
Visite 2	Nicht berufstätig (n = 9)	Berufstätig (n = 63)	p-wert
ASDAS	2,8 ($\pm 0,5$)	2,3 ($\pm 0,9$)	0,067
BASDAI	4,7 ($\pm 1,4$)	3,7 ($\pm 2,2$)	0,119
BASFI	3,7 ($\pm 2,4$)	2,4 ($\pm 2,3$)	0,117
FFbH	73,2 ($\pm 24,6$)	83,7 ($\pm 16,9$)	0,148

4.4.2 Krankheitsverlauf als Einflussfaktor

Die Diagnose (M45 vs. M46) oder der Antikörperstatus (HLA B27, Rheumafaktoren, Anti-CCP) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf die Krankheitsaktivität oder die Funktionsfähigkeit. Die Anzahl der AU-Tage korrelierte nicht mit der Krankheitsaktivität oder Funktionsfähigkeit. Teilte man die Patienten in zwei Gruppen ein, krankgeschrieben oder nicht

krankgeschrieben in den letzten 12 Monaten, so zeigte sich, dass im Jahr vor Erstdiagnose Patienten mit niedriger Funktionsfähigkeit (MWU FFbH $p=0,008$ und MWU BASFI $p=0,007$) sig. häufiger krankgeschrieben waren.

Tabelle 40: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach AU

Visite 1	Keine AU (n = 141)	AU in den letzten 12 Monaten (n = 92)	p-wert
ASDAS	2,5 ($\pm 0,9$)	2,6 ($\pm 0,9$)	0,507
BASDAI	4,5 ($\pm 1,9$)	4,9 ($\pm 2,1$)	0,179
BASFI	2,7 ($\pm 2,3$)	3,6 ($\pm 2,4$)	0,007
FFbH	82,4 ($\pm 16,8$)	77,3 ($\pm 16,3$)	0,008
Visite 2	Keine AU (n = 54)	AU in den letzten 12 Monaten (n = 18)	p-wert
ASDAS	2,3 ($\pm 0,9$)	2,6 ($\pm 0,9$)	0,356
BASDAI	3,9 ($\pm 2,4$)	3,4 ($\pm 1,4$)	0,295
BASFI	2,4 ($\pm 2,2$)	2,9 ($\pm 2,5$)	0,542
FFbH	84,1 ($\pm 17,0$)	82,6 ($\pm 17,1$)	0,484

Patienten, die im Jahr vor Erstdiagnose (=Studieneinschluss) einen Krankenhausaufenthalt hatten bei Studieneinschluss eine signifikant höhere Krankheitsaktivität (MWU ASDAS $p < 0,001$; MWU BASDAI $p < 0,001$) und niedrigere Funktionsfähigkeit (MWU FFbH $p < 0,001$; MWU BASFI $p < 0,001$).

Tabelle 41: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Krankenhausaufenthalt

Visite 1	Keine Krankenhaus- aufenthalt (n = 207)	Krankenhaus- aufenthalt in den letzten 12 Monaten (n = 20)	p-wert
ASDAS	2,5 (0,9)	3,3 ($\pm 0,9$)	<0,001
BASDAI	4,5 ($\pm 2,0$)	5,8 ($\pm 1,3$)	0,010
BASFI	2,9 ($\pm 2,3$)	5,2 ($\pm 2,0$)	<0,001
FFbH	81,7 ($\pm 15,8$)	66,6 ($\pm 20,0$)	<0,001
Visite 2	Keine Krankenhaus- Aufenthalt (n = 63)	Krankenhaus- aufenthalt in den letzten 12 Monaten	p-wert

		(n = 8)	
ASDAS	2,3 ($\pm 0,9$)	2,8 ($\pm 0,7$)	0,146
BASDAI	3,8 ($\pm 2,1$)	4,2 ($\pm 2,5$)	0,626
BASFI	2,4 ($\pm 2,3$)	3,2 ($\pm 2,6$)	0,276
FFbH	84,2 ($\pm 17,0$)	81,9 ($\pm 17,1$)	0,580

4.4.3 Einflussfaktor psychische Gesundheit und Lebensqualität auf die Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit

Ab einem Wert <50 im WHO-5 Score spricht man in der Literatur von einer Depression. Teilte man die Patienten dementsprechend ein, so zeigte sich durch weg in allen Scores eine signifikant höhere Krankheitsaktivität und eine niedrigere Funktionsnorm beim Vorliegen einer Depression.

Tabelle 42: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen einer Depression laut WHO-5

Visite 1	Keine Depression laut WHO-5 (n = 96)	Depression laut WHO-5 (n = 126)	p-wert
ASDAS	2,3 ($\pm 0,9$)	2,8 ($\pm 0,9$)	$<0,001$
BASDAI	3,5 ($\pm 1,8$)	5,4 ($\pm 1,8$)	$<0,001$
BASFI	2,2 ($\pm 1,8$)	3,8 ($\pm 2,5$)	$<0,001$
FFbH	85,3 ($\pm 14,8$)	76,7 ($\pm 17,5$)	$<0,001$
Visite 2	Keine Depression laut WHO-5 (n = 40)	Depression laut WHO-5 (n = 35)	p-wert
ASDAS	2,2 ($\pm 1,0$)	2,5 ($\pm 0,7$)	0,075
BASDAI	2,8 ($\pm 1,7$)	5,0 (1,9)	$<0,001$
BASFI	1,7 ($\pm 1,8$)	3,4 ($\pm 2,5$)	0,003
FFbH	89,5 ($\pm 11,6$)	77 ($\pm 19,7$)	0,002

Zwischen dem WHO-5 und der Krankheitsaktivität zeigte sich eine mittlere negative Korrelation mit dem ASDAS (V1: $r = -0,339$, V2: $r = -0,310^{**}$) sowie eine starke negative Korrelation mit dem BASDAI (V1: $r = -0,632^{**}$, V2: $r = -0,522^{**}$). Bezüglich der Funktionsfähigkeit fanden sich bei beiden Scores mittlere Zusammenhänge (V1: FFbH $r = 0,468^{**}$, BASFI $r = -0,480^{**}$; V2: FFbH $r = 0,364^{**}$, BASFI $r = -0,425^{**}$).

Ab einem PHQ-9-Wert > 10 wurde eine Major Depression angenommen. Patienten mit einer depressiven Symptomatik zeigten zu beiden Visiten eine signifikant höhere Krankheitsaktivität sowie eine eingeschränkere Funktionsfähigkeit. Zwischen dem PHQ-9 und den Bath-Indizes bestand eine starke positive Korrelation mit dem BASDAI (V1: $r = 0,607$, V2: $r = 0,625^{**}$) sowie eine starke negative Korrelation mit dem BASFI (V1: $r = -0,507^{**}$, V2: $r = -0,652^{**}$). Für die Krankheitsaktivität nach ASDAS (V1: $r = 0,380^{**}$, V2: $r = 0,364^{**}$) und die Funktionsfähigkeit gemessen am FFbH (V1: $r = -0,416^{**}$, V2: $r = -0,503^{**}$) ergaben sich jeweils moderate Korrelationen.

Tabelle 43: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen einer Depression laut PHQ-9

Visite 1	Keine Depression laut PHQ-9 (n = 144)	Depression laut PHQ-9 (n = 80)	p-wert
ASDAS	2,3 ($\pm 0,8$)	2,9 ($\pm 1,0$)	<0,001
BASDAI	3,9 ($\pm 1,8$)	5,8 ($\pm 1,8$)	<0,001
BASFI	2,3 ($\pm 4,0$)	4,2 ($\pm 2,4$)	<0,001
FFbH	84,3 ($\pm 15,6$)	73,9 ($\pm 17,0$)	<0,001
Visite 2	Keine Depression laut PHQ-9 (n = 51)	Depression laut PHQ-9 (n = 20)	p-wert
ASDAS	2,2 ($\pm 0,9$)	2,7 ($\pm 0,7$)	0,055
BASDAI	3,1 ($\pm 1,8$)	5,6 ($\pm 1,8$)	<0,001
BASFI	1,7 ($\pm 1,6$)	4,7 ($\pm 2,4$)	<0,001
FFbH	88,3 ($\pm 13,0$)	72,0 ($\pm 20,1$)	0,002

Die Lebensqualität (EuroQoL-5D) korrelierte zu allen Zeitpunkten stark mit FFbH (V1 $r=0,645^{**}$; V2 $r=0,651^{**}$), BASDAI (V1 $r=-0,601^{**}$, V2 $r=-0,606^{**}$) und BASFI (V1 $r=-0,696$; V2 $r=-0,648$), stark in V1 und moderat in V2 mit ASDAS (V1 $r=-0,545$ und V2 $r=-0,420$).

Patienten bei denen laut FACIT-Score eine Fatigue (<39 Punkte) vorlag hatten in allen Scores der Krankheitsaktivität und Funktionsfähig signifikante höhere, bzw. niedrigere Werte (MWU $p<0,001$ für beide Visiten).

Tabelle 44: Vergleich Krankheitsaktivität bei Gruppierung nach Vorliegen von Fatigue laut FACIT

Visite 1	Keine Fatigue laut FACIT (n = 69)	Fatigue laut FACIT (n = 159)	p-wert
ASDAS	2,1 ($\pm 0,9$)	2,8 ($\pm 0,8$)	<0,001
BASDAI	3,0 ($\pm 1,8$)	5,3 ($\pm 1,7$)	<0,001
BASFI	1,6 ($\pm 1,7$)	3,7 ($\pm 2,3$)	<0,001
FFbH	87,5 ($\pm 14,7$)	77,3 ($\pm 16,7$)	<0,001
Visite 2	Keine Fatigue laut FACIT (n = 27)	Fatigue laut FACIT (n = 43)	p-wert
ASDAS	2,1 ($\pm 0,9$)	2,6 ($\pm 0,8$)	0,016
BASDAI	2,4 ($\pm 1,4$)	4,6 ($\pm 2,0$)	<0,001
BASFI	1,3 ($\pm 1,4$)	3,3 ($\pm 2,4$)	<0,001
FFbH	90,7 ($\pm 7,0$)	79,0 ($\pm 19,4$)	0,031

Die Korrelationen der Fatigue mit der Krankheitsaktivität gemessen am ASDAS (V1 $r=-0,422^{**}$, V2 $r=-0,312^{**}$) war mäßig, gemessen am BASDAI jedoch stark (V1 $r=-0,643^{**}$; V2 $r=-0,612^{**}$). Mit der Funktionsfähigkeit gemessen am BASFI (V1 $r=-0,551^{**}$ und V2 $r=-0,534$) gab es eine starke Korrelation zur Fatigue gemessen am FACIT-Score. Der FFbH korrelierte nur mäßig mit dem FACIT (V1 $r=0,415^{**}$, V2 $r=0,394^{**}$).

Tabelle 45: Korrelationen von Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, psychischer Gesundheit und HRQoL

Visite 1	WHO-5	PHQ-9	EuroQoL-5D	FACIT
ASDAS	-0,310^{**}	0,380^{**}	-0,545^{**}	-0,422^{**}
BASDAI	-0,522^{**}	0,607^{**}	-0,601^{**}	-0,643^{**}
BASFI	-0,425^{**}	0,507^{**}	-0,696^{**}	-0,551^{**}
FFbH	0,364^{**}	-0,416^{**}	0,645^{**}	0,415^{**}
Visite 2	WHO-5	PHQ-9	EuroQoL-5D	FACIT
ASDAS	-0,372^{**}	0,364^{**}	-0,420^{**}	-0,312^{**}
BASDAI	-0,628^{**}	0,625^{**}	-0,606^{**}	-0,612^{**}
BASFI	-0,468^{**}	0,652^{**}	-0,648^{**}	-0,534^{**}
FFbH	0,438^{**}	-0,503^{**}	0,617^{**}	0,394^{**}

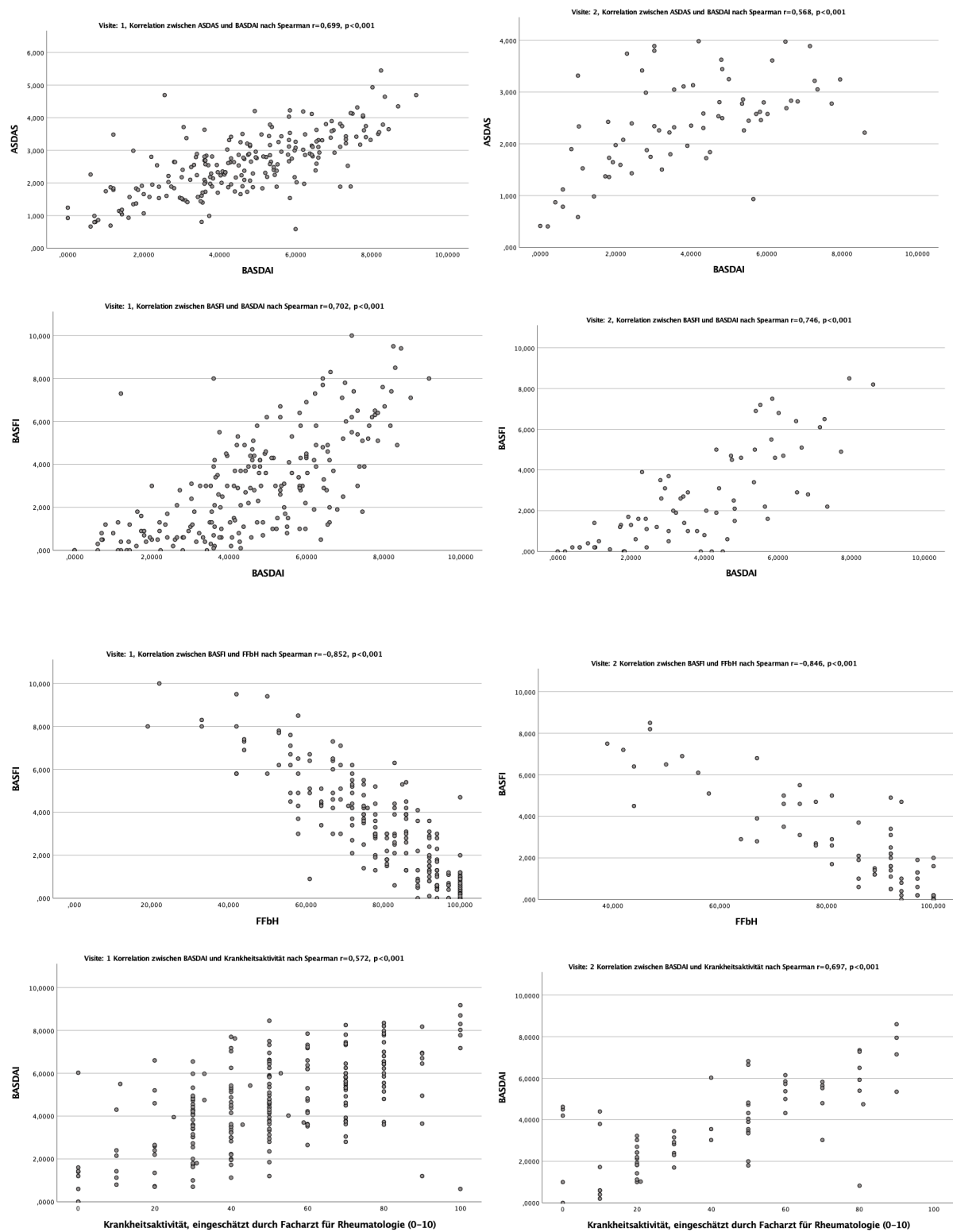


Abbildung 30: Scatterplots Krankheitsaktivität

4.5 Einflussfaktoren auf die Psyche und Lebensqualität

Im Folgende wurde untersucht welche Einflussfaktoren sich auf die Psyche und die Lebensqualität auswirken. Um das psychische Wohlbefinden zu quantifizieren, wurde der

PHQ-9-Score und der WHO-5 verwandt. Für die Lebensqualität wurde der Score EuroQoL-5D und der der FACIT Score für Fatigue angewandt.

Die Scores für die psychische Gesundheit PHQ-9 und WHO-5 korrelierten untereinander stark. Die Lebensqualität (EuroQoL-5D) korrelierte mäßig (WHO-5) bis stark (PHQ-9) mit den Scores für psychisches Wohlbefinden. Fatigue (FACIT) korrelierte stark mit dem psychischen Wohlergehen und der Lebensqualität.

Tabelle 46: Korrelationen von psychischer Gesundheit und HRQoL

Visite 1	WHO-5	PHQ-9	EuroQoL-5D	FACIT
WHO-5	1	-0,720**	0,382**	0,740**
PHQ-9	-0,720**	1	-0,448**	-0,795**
EuroQoL-5D	0,382**	-0,448**	1	0,503**
FACIT	0,740**	-0,795**	0,503**	1
Visite 2	WHO-5	PHQ-9	EuroQoL-5D	FACIT
WHO-5	1	-0,688**	0,481**	0,801**
PHQ-9	-0,688**	1	-0,576**	-0,804**
EuroQoL-5D	0,481**	-0,576**	1	0,539**
FACIT	0,801**	-0,804**	0,539**	1

4.5.1 Soziodemographische Einflussfaktoren

Das Alter oder der BMI korrelierte nicht mit dem psychischen Wohlbefinden. Ebenfalls gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach Geschlechtern, Rauchern oder alleinlebenden Patienten. Patienten, die angegeben hatten, mehr als eine Stunde Sport in der Woche zu treiben hatten in beiden Visiten eine bessere Lebensqualität (EuroQoL-5D V1 MWU $p < 0,001$; V2 MWU $p = 0,035$) und bei Studieneinschluss signifikant niedrigere Werte beim FACIT Score (MWU $p = 0,037$). Im 1y-FU war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 47: Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach sportlicher Betätigung

Visite 1	< 1h Sport/ Woche (n = 124)	>1h Sport/ Woche (n = 104)	p-wert
WHO-5	40,8 ($\pm 25,5$)	46,7 ($\pm 23,8$)	0,070
PHQ-9	8,7 ($\pm 7,2$)	7,9 ($\pm 5,3$)	0,169
EuroQoL-5D	0,6 ($\pm 0,3$)	0,7 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	31,9 ($\pm 11,4$)	35,1 ($\pm 10,5$)	0,037
Visite 2	< 1h Sport/ Woche (n = 39)	>1h Sport/ Woche (n = 37)	p-wert

WHO-5	49,7 ($\pm 25,7$)	52,1 ($\pm 27,8$)	0,632
PHQ-9	7,5 ($\pm 4,8$)	6,4 ($\pm 4,9$)	0,190
EuroQoL-5D	0,7 ($\pm 0,2$)	0,9 ($\pm 0,2$)	0,035
FACIT-F	34,4 ($\pm 9,5$)	37,1 ($\pm 10,8$)	0,211

4.5.2 Einfluss des Krankheitsverlauf

Die Diagnosegruppen M45 und M46 unterschieden sich hinsichtlich der HRQoL oder psychischen Gesundheit nicht. Patienten, die Rheumafaktor, Anti-CCP oder HLA-B27 positiv waren unterschieden sich ebenfalls nicht.

Die Anzahl an AU-Tagen oder Tagen im Krankenhaus korrelierte nicht mit den Parametern des psychischen Befindens. Unterteilte man die Patienten in Patienten, die im vergangenen Jahr arbeitsunfähig gewesen waren und Patienten, gab es zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ebenso verhielt es sich mit Patienten, die einen Krankenhausaufenthalt gehabt hatten.

Befanden sich die Patienten laut ASDAS-Score in Remission, also unter 2,1 Punkten, so waren die Unterschiede in allen Parametern zur Psyche, Lebensqualität und Fatigue signifikant (MWU $p < 0,1$).

Tabelle 48: Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen einer Remission

Visite 1	ASDAS <2,1 (Remission)	ASDAS >2,1 (keine Remission)	p-wert
WHO-5	52,0 ($\pm 25,8$)	39,3 ($\pm 23,4$)	<0,001
PHQ-9	6,6 ($\pm 5,4$)	9,2 ($\pm 4,9$)	<0,001
EuroQoL-5D	0,8 ($\pm 0,2$)	0,6 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	38,0 ($\pm 10,6$)	31,0 ($\pm 10,8$)	<0,001
Visite 2	ASDAS <2,1 (Remission) (n = 50)	ASDAS >2,1 (keine Remission) (n = 26)	p-wert
WHO-5	61,4 ($\pm 25,9$)	45,4 ($\pm 25,6$)	0,008
PHQ-9	4,9 ($\pm 4,1$)	8,0 ($\pm 4,9$)	0,004
EuroQoL-5D	0,9 ($\pm 0,1$)	0,7 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	40,0 ($\pm 8,9$)	33,6 ($\pm 10,1$)	0,009

Ebenso verhielt es sich mit den Patienten, die keine hohe Krankheitsaktivität (BASDAI <4) laut BASDAI hatten (MWU ($p < 0,001$)) oder Patienten die laut FFbH keine Einschränkungen in der Funktionsfähigkeit hatten.

Tabelle 49: Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen hoher Krankheitsaktivität laut BASDAI

Visite 1	Keine hohe Krankheitsaktivität laut BASDAI (n = 84)	Hohe Krankheitsaktivität laut BASDAI (n = 146)	p-wert
WHO-5	57,3 ($\pm 22,2$)	35,4 ($\pm 22,7$)	<0,001
PHQ-9	5,1 ($\pm 3,7$)	10,3 ($\pm 5,0$)	<0,001
EuroQoL-5D	0,8 ($\pm 0,2$)	0,6 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	40,9 ($\pm 7,2$)	28,9 ($\pm 10,6$)	<0,001
Visite 2	Keine hohe Krankheitsaktivität laut BASDAI (n = 35)	Hohe Krankheitsaktivität laut BASDAI (n = 41)	p-wert
WHO-5	64,3 ($\pm 23,1$)	35,2 ($\pm 21,6$)	<0,001
PHQ-9	4,7 ($\pm 3,5$)	9,6 ($\pm 4,9$)	<0,001
EuroQoL-5D	0,9 ($\pm 0,1$)	0,7 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	40,4 ($\pm 8,2$)	30,2 ($\pm 9,6$)	<0,001

Ab einem FFbH von <60% spricht man von klinisch relevanten Funktionseinschränkungen. Gruppiert man die Patienten nach dem Vorliegen von klinisch relevanten Funktionseinschränkungen, so zeigt sich, dass die Patienten mit klinisch relevanten Funktionseinschränkungen signifikant schlechtere Scores bei den Fragebögen zu psychischer Gesundheit, Lebensqualität und Fatigue haben.

Tabelle 50: Vergleich psychischer Gesundheit bei Gruppierung nach Vorliegen von klinisch relevanten Funktionseinschränkungen laut FFbH

Visite 1	Keine klinisch rel. Funktions-Einschränkungen Laut FFbH (n = 200)	Klinisch rel. Funktions-Einschränkungen laut FFbH (n = 30)	p-wert
----------	---	--	--------

WHO-5	45,8 ($\pm 24,3$)	27,7 ($\pm 22,9$)	<0,001
PHQ-9	7,8 ($\pm 4,9$)	12,7 ($\pm 5,5$)	<0,001
EuroQoL-5D	0,7 ($\pm 0,2$)	0,3 ($\pm 0,2$)	<0,001
FACIT-F	34,4 ($\pm 10,7$)	24,9 ($\pm 11,4$)	<0,001
Visite 2	Keine klinisch rel. Funktions- Einschränkungen Laut FFbH (n =	Klinisch rel. Funktions- Einschränkungen laut FFbH (n =	p-wert
WHO-5	55,6 ($\pm 24,9$)	19,6 ($\pm 13,5$)	<0,001
PHQ-9	6,1 ($\pm 4,2$)	12,8 ($\pm 5,1$)	<0,001
EuroQoL-5D	0,9 ($\pm 0,2$)	0,4 ($\pm 0,3$)	<0,001
FACIT-F	37,4 ($\pm 9,2$)	24,7 ($\pm 9,4$)	<0,001

Die Korrelationen zwischen den Scores für Krankheitsaktivität und den psychischen Parametern wurden bereits besprochen in (4.4.3)

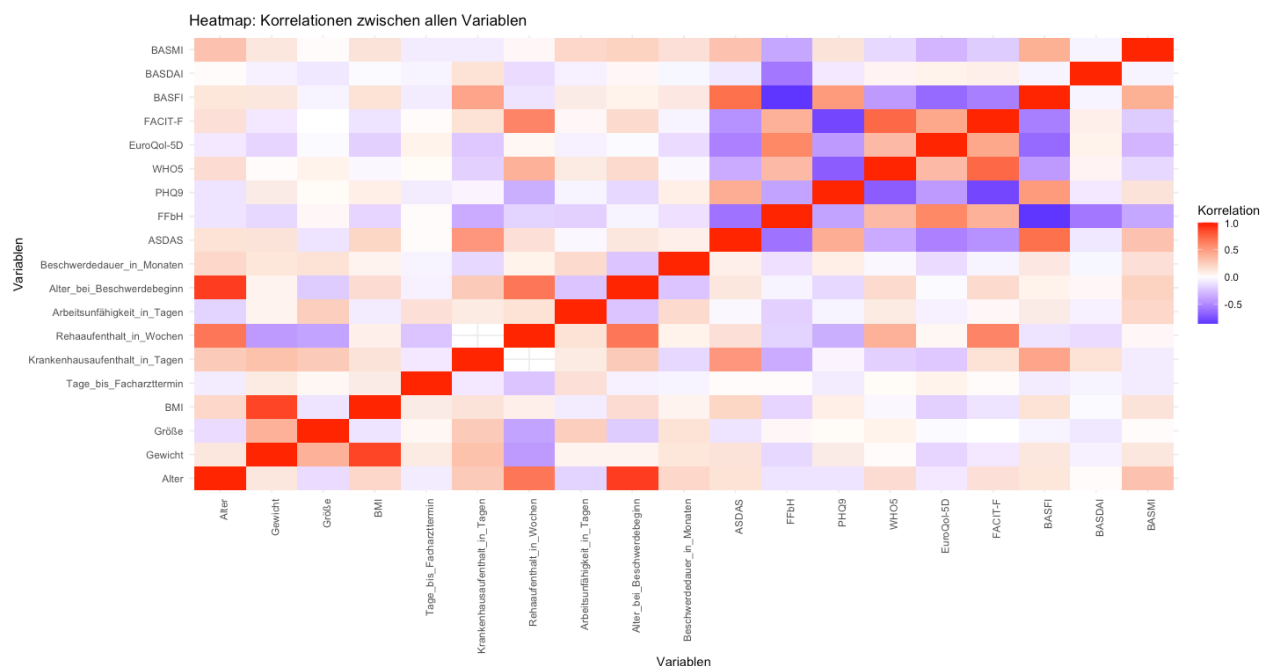


Abbildung 31: Korrelationsheatmap Visite 1

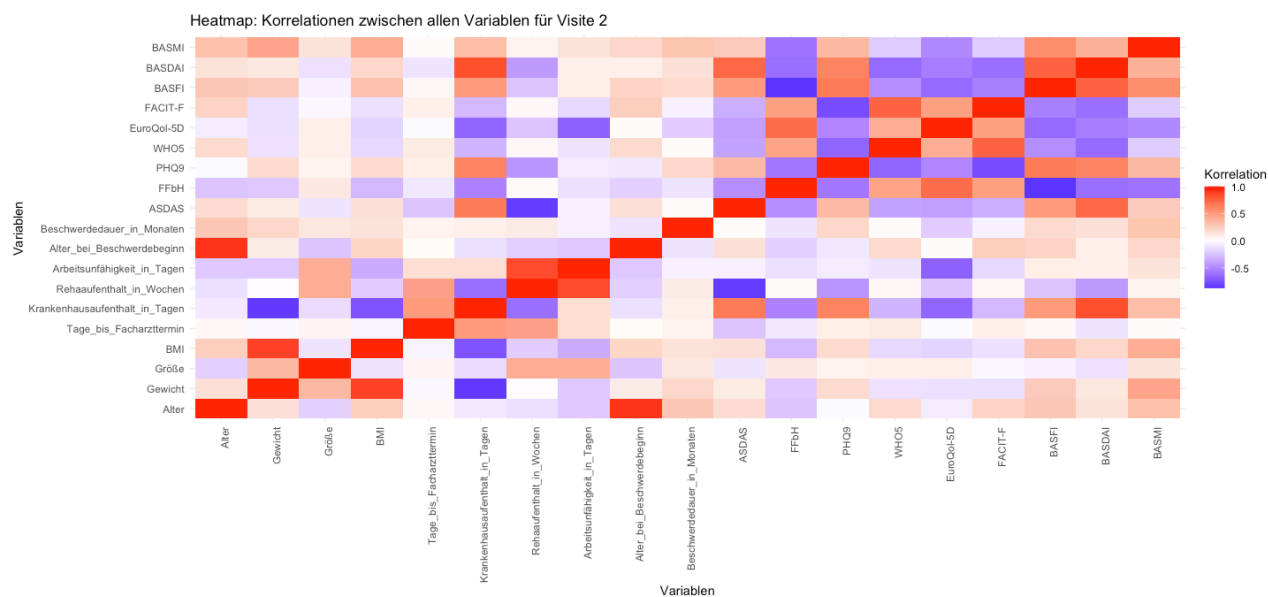
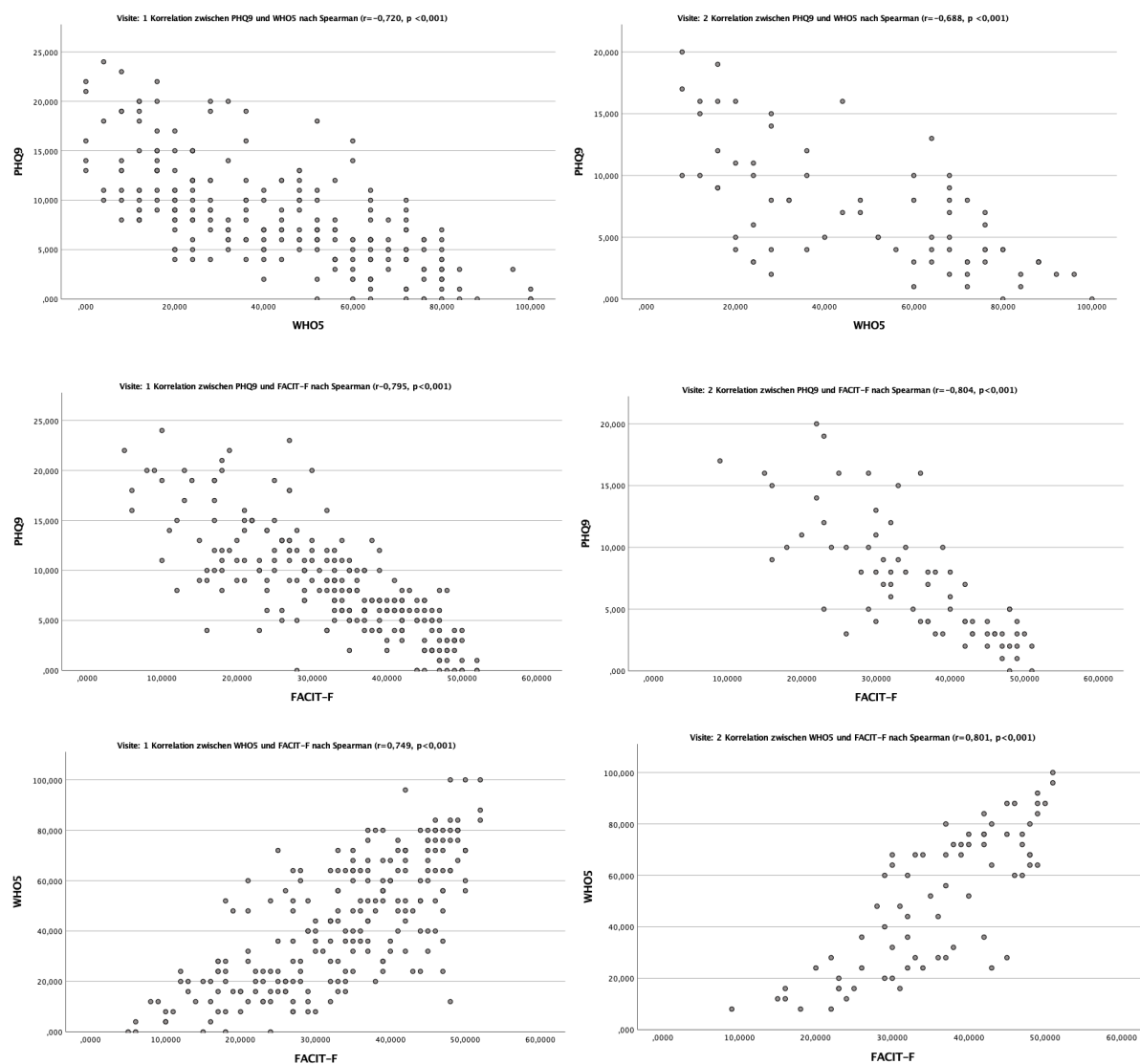


Abbildung 32: Korrelationsheatmap Visite 2



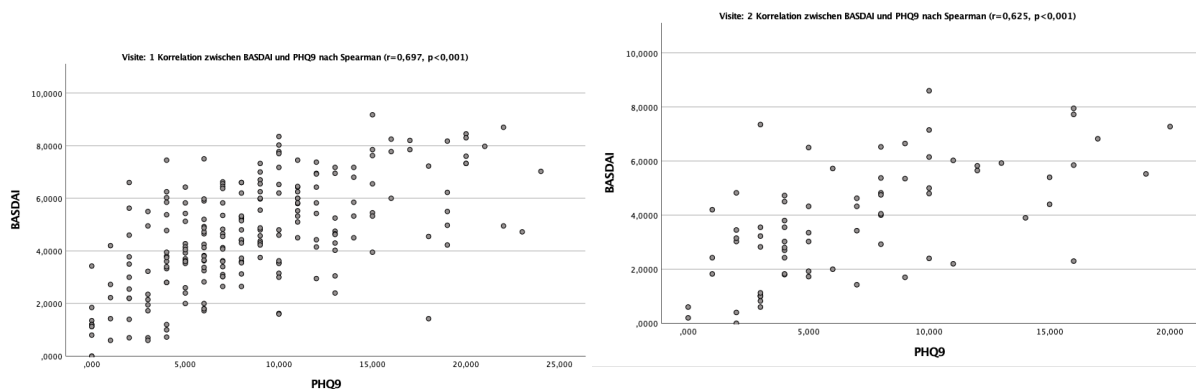


Abbildung 33: Scatterplots psychische Gesundheit

4.6 Regressionsanalysen

4.6.1 Einfluss des Krankheitsverlaufs auf die Krankheitsaktivität

Es wurde geprüft, ob Parameter des Krankheitsverlaufs (Beschwerdedauer in Monaten, Alter bei Beschwerdebeginn, Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage in den letzten 12 Monaten sowie Patientenalter) einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (V1) und nach einem Jahr (V2) haben. Das Regressionsmodell war nicht signifikant ($p = 0,80$) und erklärte keine relevante Varianz in der Krankheitsaktivität (korrigiertes $R^2 = 0,06$). Dieses Ergebnis deckt sich mit den vorherigen Korrelationsanalysen, in denen ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen den genannten Parametern und der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden konnten.

4.6.2 Einfluss der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit auf die psychische Gesundheit

Im Folgenden wurde mit multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht, inwiefern die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI), die Funktionsfähigkeit (FFbH, BASFI), die psychische Gesundheit (PHQ-9, WHO-5), die Lebensqualität (EuroQol-5D) und die Fatigue (FACIT-F) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (V1) und ein Jahr nach Erstdiagnose (V2) zusammenhängen.

Im ersten Modell wurde berechnet inwiefern die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI) und die Funktionsfähigkeit (FFbH, BASFI) die psychische Gesundheit (PHQ-9) der Patienten beeinflussen. Hier zeigten sich signifikante Zusammenhänge ($p < 0,001$) zwischen der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit/ Funktionsbeeinträchtigung und der psychischen Gesundheit.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschluss (V1) konnten 39,8% der Varianz in den PHQ-9-Werten (korrigiertes $R^2 = 0,398$) durch die Krankheitsaktivität (BASDAI, ASDAS) und Funktionsfähigkeit/ Funktionsbeeinträchtigung (FFbH, BASFI) erklärt werden. Dies weist

darauf hin, dass die getesteten Variablen einen moderaten Einfluss ($f^2=0,19$) auf die psychische Gesundheit der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschluss. Die Krankheitsaktivität, gemessen am BASDAI-Score, hatte den stärksten Einfluss auf die psychische Gesundheit (Regressionskoeffizient $B = 1,561$, $p < 0,001$). Ein Anstieg der Krankheitsaktivität, gemessen durch den BASDAI-Score, ging mit einer signifikanten Erhöhung der psychischen Belastung (PHQ-9) einher. Der standardisierte Regressionskoeffizient ($Beta = 0,598$) zeigt einen starken positiven Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und psychischer Belastung. Auch die Funktionsbeeinträchtigung (BASFI) durch die axSpa Symptomatik, hatte einen signifikanten Einfluss auf die psychische Gesundheit (Regressionskoeffizient $B = 0,662$, $p = 0,017$). Eine höhere Funktionsbeeinträchtigung war mit einer signifikant erhöhten psychischen Belastung assoziiert, was die Bedeutung der Funktionsfähigkeit für die psychische Gesundheit der Patienten unterstreicht ($Beta = 0,296$).

Die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse zeigen, dass BASDAI und BASFI signifikante und starke Prädiktoren für die psychische Gesundheit (PHQ-9) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Eine erhöhte Krankheitsaktivität und eine stärkere Funktionsbeeinträchtigung führten zu einer signifikanten Zunahme der psychischen Belastung. Der Einfluss des ASDAS-Scores auf die psychische Gesundheit war zwar signifikant, jedoch nur moderat ausgeprägt. Die Funktionsfähigkeit (FFbH) hatte in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf die psychische Gesundheit.

Auch nach einem Jahr waren die Zusammenhänge zwischen der psychischen Gesundheit und der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit signifikant (korrigiertes $R^2 = 0,47$ $p < 0,001$). Die Einflüsse waren hier stärker als zum Zeitpunkt des Studieneinschluss, aber insgesamt ebenfalls nur moderat ($f^2 = 0,28$). Wie auch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose blieb die Krankheitsaktivität gemessen am BASDAI der stärkste Prädiktor für die psychische Gesundheit der Probanden (Regressionskoeffizient $0,8$; $p < 0,001$). Eine höhere Krankheitsaktivität (BASDAI) ging mit einer signifikant erhöhten psychischen Belastung (PHQ-9) einher. Der Zusammenhang mit der Funktionsbeeinträchtigung gemessen am BASFI war nach einem Jahr nur noch moderat.

Tabelle 51: Regressionsanalysen, Einfluss Krankheitsaktivität auf die psychische Gesundheit gemäß PHQ9

Visite 1	Regressions- koeffizient (B), Standardfehlern (SE)	standardisierten Regressions- koeffizienten (Beta)	p-Wert	95% CI
Konstante	7.641 (0.715)		< 0.001	[6.232, 9.050]
ASDAS	-1.117 (0.460)	-0.193	0.016	[-2.024, -0.210]

BASDAI	1.561 (0.226)	0.598	< 0.001	[1.116, 2.006]
BASFI	0.662 (0.274)	0.296	0.017	[0.122, 1.201]
FFbH	0.033 (0.034)	0.105	0.333	[-0.034, 0.100]
Visite 2	Regressionskoeffizient (B), Standardfehlern (SE)	standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta)	p-Wert	95% CI
Konstante	4.288 (5.437)		0.433	[-6.569, 15.146]
ASDAS	-0.445 (0.595)	-0.080	0.457	[-1.634, 0.744]
BASDAI	0.796 (0.351)	0.341	0.027	[0.095, 1.498]
BASFI	0.839 (0.463)	0.395	0.075	[-0.087, 1.764]
FFbH	-0.018 (0.052)	-0.064	0.728	[-0.123, 0.086]

4.6.3 Einfluss der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit auf die HRQoL

In einer weiteren multiplen Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI) und die Funktionsfähigkeit (FFbH, BASFI) einen Einfluss auf die HRQoL (EuroQoL-5D) hatten. Auch hier zeigten sich signifikante Zusammenhänge ($p < 0,001$). Mehr als 40% der Varianzen der HRQoL konnten durch die Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit der Patienten erklärt werden in V1 (korrigiertes $R^2 = 0,421$). Die Stärke des Effekts war moderat ($f^2 = 0,21$). Die HRQoL der Patienten wurde von der Funktionsfähigkeit (BASFI, FFbH) beeinflusst, aber nicht direkt durch die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI). Patienten mit besseren funktionellen Fähigkeiten (höherer FFbH, niedrigerer BASFI) hatten eine bessere HRQoL (höherer Score im EuroQoL-5D). Nach einem Jahr in Behandlung hatten weiterhin Patienten mit einer besseren Funktionsfähigkeit (FFbH) eine bessere HRQoL angegeben. Die Beeinträchtigung, gemessen im BASFI, war nicht mehr signifikant.

Tabelle 52: Regressionsanalysen, Einfluss Krankheitsaktivität auf die HRQoL gemäß EuroQoL-5D

Visite 1	Regressionskoeffizient (B), Standardfehlern (SE)	standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta)	p-Wert	95% CI
Konstante	0.632	0.177	< .001	[0.283, 0.981]
ASDAS	-0.027 (0.024)	-0.088	0.261	[-0.073, 0.020]
BASDAI	-0.018 (0.012)	-0.129	0.129	[-0.041, 0.005]
BASFI	-0.034 (0.014)	-0.288	0.016	[-0.062, -0.006]
FFbH	-0.034 (0.014)	0.235	0.026	[0.000, 0.007]

Visite 2	Regressionskoeffizient (B), Standardfehlern (SE)	standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta)	p-Wert	95% CI
Konstante	0.055 (0,230)		0.813	[-0.405, 0.515]
ASDAS	0,013 (0,027)	0.051	0.625	[-0.040, 0.066]
BASDAI	-0,029 (0,016)	-0.274	0.067	[-0.060, 0.002]
BASFI	0,015 (0,020)	0.157	0.452	[-0.025, 0.055]
FFbH	0,009 (0,002)	0.718	< .001	[0.005, 0.014]

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die im Rahmen der Rheuma-VOR-Studie erhobenen Daten von Patienten mit der gesicherten Diagnose axSpA analysiert. Ziel dieser Untersuchung ist es, zum einen den Zustand der psychischen Gesundheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei therapienaiven Patienten mit axSpA, sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch erneut nach einem Jahr fachärztlich-rheumatologischer Behandlung zu evaluieren. Zum anderen ist es Ziel aus den hier umfangreich gewonnenen Daten mögliche Einflussfaktoren und Prädiktoren für die Entwicklung psychischer Erkrankung und reduzierter Lebensqualität zu identifizieren. Lebensqualität sowie subjektiv wahrgenommenes physisches und psychisches Wohlbefinden stellen in der aktuellen Versorgungsforschung und in klinischen Studien zunehmend relevante Endpunkte dar und gewinnen in der evidenzbasierten Therapieentscheidung stetig an Bedeutung. Während klassische klinische Parameter wie Remission oder Krankheitsaktivität weiterhin zentrale Indikatoren darstellen, rückt zunehmend die ganzheitliche Betrachtung des Patienten in den Fokus. Diese erweiterte Perspektive ermöglicht eine differenziertere Einschätzung der tatsächlichen Krankheitslast und schafft die Grundlage für patientenzentrierte Therapieentscheidungen.

In diesem Kapitel werden die hier erhobenen Ergebnisse in den Kontext der aktuellen internationalen Literatur gesetzt. Obwohl die demografischen Daten und der Krankheitsverlauf nicht Kernthema dieser Doktorarbeit sind, werden diese Daten im Folgenden auch kurz mit der internationalen Literatur verglichen. Dieser Vergleich soll der Einordnung der vorliegenden Kohorte und der hier beschriebenen Krankheitsausprägung dienen. Durch die ausführliche deskriptive Beschreibung der axSpa Rheuma-VOR-Kohorte kann ein umfassendes Bild geschaffen werden.

Darüber hinaus erfolgt eine kritische Diskussion der vorliegenden Ergebnisse im Hinblick auf ihre klinische Relevanz und mögliche Implikationen für die Praxis. Mögliche Limitationen der Untersuchung werden explizit beleuchtet, um die Aussagekraft der gewonnenen Daten differenziert darzustellen. Abschließend werden die Befunde dieser Arbeit in Bezug auf zukünftige Forschungsansätze sowie auf potenzielle therapeutische Konsequenzen eingeordnet. Es wird dargelegt, welche Implikationen sich aus den Ergebnissen für eine verbesserte, individualisierte Versorgung von Patienten mit axSpA ergeben könnten und in welchen Bereichen weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen erforderlich erscheinen.

5.1 Soziodemographie und Krankengeschichte der Patientenkohorte

5.1.1 Soziodemographie und Krankheitsverlauf

Historisch wurde axSpA überwiegend als männliche Erkrankung betrachtet. Durch erweiterte Definitionen, wie die röntgenologisch noch nicht nachweisbare axSpA, sowie den Einsatz verbesserter Diagnostikverfahren hat sich das Geschlechterverhältnis jedoch zunehmend angeglichen [114]. Die Annahme, dass axSpa ein männlich dominiertes Krankheitsbild sei, ist weitestgehend veraltet. Mit einem Frauenanteil von über 50% weicht die axSpa Kohorte von Rheuma-VOR in dieser Hinsicht von der historischen epidemiologischen Verteilung ab und entspricht den aktuellen Daten. Ein häufig diskutierter Grund für den, fälschlich angenommenen geringen Anteil weiblicher axSpa Patientinnen ist die verzögerte Diagnosestellung, die Unterrepräsentierung in klinischen Studien, sowie die häufige Fehldiagnose als Endometriose, Fibromyalgie oder Chronisches Fatigue-Syndrom (CFS/ME) [9, 155, 168]. Rheuma-VOR legte den Fokus auf Früherkennung und eine zügige Expertenvermittlung durch koordinierte Facharzttermine. Interessanterweise waren sowohl die Dauer bis zur Diagnosestellung als auch die Beschwerdedauer zwischen Männern und Frauen vergleichbar – ein Befund, der ebenfalls von bisherigen Studien abweicht. Das gezielte Screening und die fokussierte Vermittlung an Fachärzte könnte den Frauenanteil von 54% im Studienkollektiv erklären und auch zeigen, dass eine gezielte Frühdiagnostik, kein biologisches Geschlecht benachteiligt [155, 223]. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster Symptome und der korrekten Diagnose bei axSpA-Patienten aufgrund der zu Anfang recht unspezifischen Symptomatik ist außergewöhnlich lang. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 berichtet von einer durchschnittlichen Diagnoselatenz von 6,7 Jahren [274]. In neueren Publikationen wird die Verzögerung bis zur richtigen Diagnose jedoch immer kürzer. Gründe hierfür sind verbesserte Diagnostiktools und deren Verfügbarkeit [180]. Bei Rheuma-VOR lag die durchschnittliche Zeit Beschwerdedauer bis zur Erstdiagnose erfreulicherweise im Durchschnitt bei 4,4 Jahren und im Median bei nur 1,6 Jahren. Dies liegt deutlich unter den meisten in der Literatur beschriebenen Daten und zeigt die Wirksamkeit einer gezielten und koordinierten Patientenvorselektion [101]. Die Patienten der Rheuma-VOR Kohorte entsprachen mit einem durchschnittlichen Alter von 38 Jahren bei Erstdiagnose dem oberen Drittel der in der Literatur publizierten Daten [81, 162]. HLA-B27 positive Patienten waren durchschnittlich etwas jünger, jedoch war der Altersunterschied bei Erstdiagnose weder statistisch signifikant noch so ausgeprägt wie in der Literatur beschrieben [81]. Insgesamt betrug der Anteil an HLA-B27 positiven Patienten 60%, was sich mit den heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen deckt [38]. Aufgrund des durchschnittlichen Patientenalters ist es nicht überraschend, dass beinahe alle eingeschlossenen Patienten berufstätig waren. Nur 5,6% der Patienten war berentet und 6,3% war arbeitslos. Die restlichen 88,1% waren berufstätig oder befanden sich in Ausbildung. Eine Arbeitslosenquote von 6,4% entspricht

auch etwa dem bundesdeutschen Durchschnitt mit 6,0% im Jahr 2024 [228]. Komplikationen von langen Krankheitsverläufen und zunehmender Symptomlast wie eine Berufsunfähigkeit treten jedoch häufig erst Jahre nach der Erstdiagnose auf. Da die Nachbeobachtungszeit nur ein Jahr nach der Erstdiagnose war, lässt sich über die Langzeitauswirkungen der Erkrankung axSpa auf die Berufsfähigkeit wenig Aussage aus den Daten von Rheuma-VOR treffen. Ähnliches gilt für die Zahlen zur Arbeitsunfähigkeit und Krankenhausaufenthalte [78, 166, 197]. Im Jahr vor Studieneinschluss und damit auch im Jahr vor Erstdiagnose axSpa waren 40% der Patienten mindestens einmal krankgeschrieben. Die durchschnittliche AU-Dauer lag im Median bei 15 Tagen. Nur 10% der Patienten benötigte einen Krankenhausaufenthalt im ersten Jahr nach der Diagnose und Therapieinitiierung. Faktoren wie Übergewicht oder Rauchen, welche einen negativen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben können, waren bei den eingeschlossenen Patienten auch vorhanden. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte Übergewicht, dies entspricht aktuellen Daten der deutschen Bevölkerung [54]. Etwas mehr als ein Drittel der Patienten rauchte. In der Literatur ist vor allem beschrieben, dass in der ärmeren Bevölkerung häufiger geraucht wird. Hier liegt der Anteil oft über 60%, je höher das Einkommen ist desto weniger wird geraucht. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass kein erhöhter Anteil an Rauchern in der Patientenkohorte vorlag [240].

5.1.2 Krankheitsaktivität und Remission

Der BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ist der am häufigsten verwendete klinische Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Er misst die Krankheitsaktivität aus Sicht des Patienten, da er ausschließlich PRO enthält. Ergänzend wird der ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) eingesetzt, der als präzisere Alternative gilt, da er sowohl patientenberichtete Symptome als auch laborchemische Entzündungsmarker und das Globalurteil des behandelnden Arztes berücksichtigt [84]. Zur Erhebung der Krankheitsaktivität der Rheuma-VOR Patienten wurden patientenbezogene Patient-Reported Outcomes (PROs) mittels standardisierter Fragebögen erfasst. Die Berechnung der initialen Krankheitsaktivität bei Erstdiagnose erfolgte auf Basis dieser PROs sowie der klinischen Einschätzung des behandelnden Rheumatologen. Erfasst wurden sowohl BASDAI, als auch ASDAS. Laut BASDAI hatten mehr als 60% der eingeschlossenen Patienten eine hohe Krankheitsaktivität, was sich gut mit den Ergebnissen des ASDAS deckte, denn hier hatten sogar 67% aller Patienten eine hohe bis sehr hohe Krankheitsaktivität. Die Korrelation der beiden Scores für Krankheitsaktivität war stark. Nach einem Jahr in rheumatologischer Behandlung sank die Krankheitslast signifikant. Studien mit einer ähnlichen Zielsetzung und einem ähnlichen Design wie Rheuma-VOR gibt es wenige in der internationalen Literatur. In der sog. SPACE (Spondyloaxial Arthritis caught early) Kohorte konnte wurden ähnliche Ergebnisse wie bei Rheuma-VOR erhoben. Die durchschnittliche Krankheitsaktivität war hier

mit ASDAS 2,5 (vs. 2,5 bei Rheuma-VOR) und BASDAI 4,0 (vs. 4,6 bei Rheuma-VOR) den Ergebnissen der Rheuma-VOR Kohorte sehr ähnlich. Die Reduktion der Krankheitslast war in der SPACE Kohorte durchschnittlich größer, jedoch ist anzumerken, dass die Patienten der Kohorte im Schnitt deutlich jünger (29 Jahre vs. 38 Jahre) waren [253]. Im Rahmen des von 2008-2011 spanischen ESPERANZA Programmes, welches ebenfalls Patienten im frühen Stadium, kurz nach Erstdiagnose untersuchte, konnte gezeigt werden, dass der ASDAS-Score stark mit allen Einzelitems des BASDAI, sowie der Selbsteinschätzung und der Fremdeinschätzung des behandelnden Rheumatologen der Krankheitsaktivität korrelierte [84]. In der Literatur wird häufig auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen im Krankheitsverlauf hingewiesen [155, 242]. Anhand der Rheuma-VOR Daten lassen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennen. Jedoch war die Beobachtungszeit im Krankheitsverlauf von einem Jahr nach Erstdiagnose sehr kurz und eine Beurteilung von Unterschieden im Krankheitsverlauf lässt sich hiermit noch nicht treffen. Mit 240 Patienten handelt es sich um eine Kohorte mittlerer Größe, welche durchaus Rückschlüsse ausweisen kann.

Patienten, die laut BMI Übergewicht hatten, hatten bei Studieneinschluss eine signifikant höhere Krankheitsaktivität in den Scores ASDAS und BASDAI und eine niedrigere Funktionsfähigkeit laut FFbH. Aus Studien ist bekannt, dass Patienten mit Übergewicht schwerere Erkrankungsverläufe haben und häufig schlechter auf medikamentöse Therapieformen ansprechen. Gründe hierfür sind die veränderte Pharmakokinetik der Medikamente aufgrund des anderen Stoffwechsels, eine häufig vorliegende unterschwellige systemische Entzündung, sowie die oft bereits vorliegende zentrale Schmerzsensibilisierung [115, 160, 174, 279]. Im 1y-FU waren die Unterschiede zwar noch vorhanden, jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Eine relevante Korrelation zwischen BMI und Krankheitsaktivität bestand nicht. Auch wird häufig in der Literatur beschrieben, dass sich Übergewicht negativ auf die psychische Gesundheit auswirkt [54]. Dies zeigte sich bei den eingeschlossenen Patienten nicht. Übergewichtige Patienten hatten in beiden Visiten vergleichbare Resultate in den PRO für psychische Gesundheit (PHQ-9, WHO-5) und HRQoL (EuroQoL-5D) wie normalgewichtige Patienten. Eine Korrelation des BMI zu einem der erhobenen PRO bestand auch nicht.

Etwas mehr als ein Drittel der Patienten rauchte. Rauchende Patienten hatten in beiden Visiten keine erhöhte Krankheitsaktivität (BASDAI, ASDAS) und hatten eine vergleichbare Funktionsfähigkeit (BASFI; FFbH) wie die Nicht-Raucher-Kohorte. In vielen Studien hatten Raucher eine deutliche höhere Krankheitslast und ein schnelleres Voranschreiten der Erkrankung. Hier war jedoch die Beobachtungszeit deutlich länger als ein Jahr [58, 110, 185, 257]. Als protektiver Faktor oder im Krankheitsverlauf begünstigender Faktor für eine

Remission oder einen leichteren Verlauf wird häufig Bewegungsaktivität oder Sport genannt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2024 von Zhang et al zeigte, dass regelmäßiger Sport, insbesondere angeleitete Physiotherapie zu einer besseren Kontrolle der Symptome und Krankheitsaktivität führte [271]. Im Rahmen des Stammdatenblatts wurde auch in Rheuma-VOR erhoben, ob die Patienten Sport trieben. Patienten, die angaben regelmäßig mehr als eine Stunde Sport pro Woche zu treiben, hatten schon bei Studieneinschluss eine signifikant niedrigere Krankheitsaktivität und weniger Funktionseinschränkungen. Dieser Effekt ließ sich auch nach einem Jahr noch nachweisen.

5.1.3 Funktionsfähigkeit

Die Funktionsfähigkeit wurde im Rahmen von Rheuma-VOR mit dem Fragebogen Tool „Funktionsfragebogen Hannover“ und dem Bath Indice BASFI getestet. Beide Fragebögen erfassen Limitationen in der Durchführung der täglichen Aktivitäten aufgrund von Bewegungseinschränkungen, welche typische Symptome der axSpa sind. In beiden Visiten zeigten die Scores untereinander eine starke Korrelation. In der Literatur gibt es kaum Veröffentlichungen, welche sich die Korrelation von FFbH und BASFI anschauen. Gründe hierfür könnte die fehlende Validierung des FFbH in englischer Sprache sein. Zum Studieneinschluss hatten rund die Hälfte der Patienten eine zumindest mäßige Einschränkung der Funktionsfähigkeit laut FFbH. Nach Stellung der richtigen Diagnose und Etablierung einer Behandlung hat sich dies zum Beobachtungszeitpunkt V2, also nach einem Jahr, verbessert. Nur noch 30% der Patienten hatten eine Funktionseinschränkung. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Funktionsbeeinträchtigung blieb jedoch bei beiden Zeitpunkten gleich. Im BASFI konnte nach einem Jahr sogar eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose niedrige Werte beim FFbH und höhere Werte beim BASFI hatten, waren in den zwölf Monaten vor Erstdiagnose und Therapieinitiierung statistisch signifikant häufiger krankgeschrieben und hatte statistisch signifikant häufiger einen Krankenhausaufenthalt. Ein Jahr nach Erstdiagnose waren diese Effekte nicht mehr nachweisbar. Die Korrelation zur Krankheitsaktivität gemessen am BASDAI war stark und gemessen am ASDAS war die Korrelation mäßig. Im Jahr 2020 veröffentlichten Klemm et al. Ergebnisse einer Studie über die multimodale rheumatologische Komplexbehandlung bei axSpa Patienten. Obwohl der Studienaufbau von Klemm et al und Rheuma-VOR nicht vergleichbar sind, da sich Klemm et al ausschließlich auf die Bewertung eines Therapiekonzeptes bezog, können interessante Parallelen gesehen werden, denn zu jedem Zeitpunkt der Studie zeigt sich eine starke Korrelation zwischen BASFI und FFbH [121]. Eine Korrelation zwischen BASFI und den Erfassungsinstrumenten der Krankheitsaktivität (ASDAS und BASDAI) wurde in weiteren Studien ebenfalls bestätigt [188, 278].

5.1.4 Psychische Gesundheit

Patienten mit axSpA leiden nicht ausschließlich unter der physischen Symptomatik ihrer Erkrankung, sondern weisen in einem erheblichen Anteil auch psychische Komorbiditäten, insbesondere depressive Symptome, auf [33, 193, 267, 272, 273, 275]. Während in früheren Studien primär somatische Parameter wie Krankheitsaktivität und strukturelle Veränderungen im Vordergrund standen, ist in den vergangenen Jahren das Interesse an psychischer Gesundheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität deutlich gestiegen. Die vorliegenden Ergebnisse der Rheuma-VOR-Kohorte tragen hierzu relevante neue Erkenntnisse bei, insbesondere da sie bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie zu einem zweiten Beobachtungszeitpunkt nach ein Jahr erhoben wurden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte sich in Rheuma-VOR eine auffallend hohe Prävalenz depressiver Symptome. Laut WHO-5 berichtete etwa die Hälfte der Patienten zumindest milde depressive Beeinträchtigungen. Der PHQ-9 zeigte, dass lediglich ein Drittel der Patienten keine depressiven Symptome aufwies, während ein weiteres bereits drittel leichte oder subklinische Symptome zeigte und das verbleibende Drittel die Kriterien einer Major Depression erfüllte, wenngleich überwiegend in moderater Ausprägung. Diese Zahlen verdeutlichen, dass psychische Belastung bereits zu Krankheitsbeginn bestehen kann. Im Verlauf konnte jedoch eine deutliche Verbesserung festgestellt werden: Nach einem Jahr berichtete rund die Hälfte der Patienten laut PHQ-9 keine depressiven Symptome mehr. Dies könnte unterstreichen, dass eine rasch initiierte rheumatologische Versorgung nicht nur die körperliche Gesundheit, sondern auch die mentale Gesundheit günstig beeinflusst. Ein wesentlicher Befund meiner Dissertation ist der enge Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und psychischer Belastung. Insbesondere der BASDAI korrelierte stark mit den PHQ-9-Werten, wohingegen der ASDAS lediglich moderate Zusammenhänge aufwies. Diese Ergebnisse legen nahe, dass subjektiv empfundene Symptomlast und Schmerzempfinden einen stärkeren Einfluss auf die psychische Gesundheit haben als laborbasierte Krankheitsaktivitätsmaße. Dies ist klinisch von großer Bedeutung, da es die Notwendigkeit verdeutlicht, neben objektiven Parametern auch die von Patienten berichtete Symptomlast in die Bewertung der Gesamtsituation einzubeziehen.

Die Ergebnisse von Rheuma-VOR stehen im Großen und Ganzen im Einklang mit internationalen Daten. Eine Metaanalyse von Zhao et al. berichtete eine gepoolte Prävalenz milder depressiver Symptome von rund 38 %, wobei unterschiedliche Instrumente und Erhebungszeitpunkte berücksichtigt wurden [272]. Auch in einer indischen Kohorte von 100 axSpA-Patienten zeigten sich vergleichbare Werte: 36 % wiesen depressive Symptome gemäß PHQ-9 auf. Zudem bestand auch hier ein enger Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität (BASDAI > 4), Fatigue (FACIT-F) und psychischer Belastung. Unterschiede bestanden jedoch hinsichtlich zusätzlicher Einflussfaktoren: In der indischen Kohorte war eine

erhöhte Depressionsprävalenz insbesondere bei Frauen und bei einem jüngeren Erkrankungsalter zu beobachten [191, 267]. Der spätere Erhebungszeitpunkt – etwa fünf Jahre nach Erstdiagnose – schränkt die direkte Vergleichbarkeit mit den Rheuma-VOR-Daten ein. Auch weitere internationale Kohorten bestätigen den Zusammenhang zwischen Krankheitslast und depressiver Symptomatik, weisen jedoch in ihren Prävalenzschätzungen teils deutliche Unterschiede auf. In einer türkischen Kohorte konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für depressive Symptome identifiziert werden [116]. Eine griechische Studie mit 55 Patienten zeigte deutlich niedrigere Prävalenzen: Nur 14,8 % litten unter Major Depression, weitere 25,9 % unter milder depressiver Symptomatik. Im Vergleich zu Rheuma-VOR fällt hier vor allem der hohe Männeranteil (85,5 %) ins Gewicht, ebenso wie der spätere Erhebungszeitpunkt [107]. Kulturelle und soziodemographische Unterschiede könnten weitere Erklärungsansätze für die divergenten Ergebnisse liefern. Eine Erhebung aus Deutschland von Redeker et al erhob ähnliche Daten für den WHO-5 Score wie Rheuma-VOR. Auch hier hatte etwa die Hälfte der Patienten zumindest milde depressive Symptome. Hier waren jedoch anders als bei Rheuma-VOR der sozioökonomische Status ein Einflussfaktor, ebenso wie BMI oder Raucherstatus. Auch hatten Patienten mit Depression im WHO-5 Score hier signifikant mehr Komorbiditäten [193]. Dies war bei Rheuma-VOR nicht nachweisbar. Insgesamt belegen die Daten von Rheuma-VOR, dass psychische Belastung bei axSpA häufig und klinisch bedeutsam ist – insbesondere bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die beobachtete Verbesserung nach einem Jahr deutet darauf hin, dass eine frühzeitige und adäquate Behandlung nicht nur die Krankheitsaktivität, sondern auch die psychische Gesundheit positiv beeinflussen kann. Gleichzeitig bestätigen internationale Kohortenstudien den engen Zusammenhang zwischen Krankheitslast und depressiver Symptomatik, auch wenn sich die berichteten Prävalenzen je nach Kollektiv, Geschlechterverteilung und kulturellem Hintergrund unterscheiden [272]. Ein methodischer Aspekt ist hierbei besonders zu berücksichtigen: Weder der PHQ-9 noch der WHO-5 ersetzen eine klinische psychiatrische Diagnostik. Dennoch handelt es sich um international validierte und in zahlreichen Studien etablierte Instrumente, sodass ein Vergleich mit anderen Kohorten gut möglich ist. Rheuma-VOR leistet in diesem Kontext einen wichtigen Beitrag, da nur wenige Studien psychische Gesundheit systematisch im Rahmen der Erstdiagnose und longitudinal erfasst haben.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Krankheitsaktivität und psychische Gesundheit eng miteinander verknüpft sind. Während die Krankheitsaktivität, insbesondere der BASDAI, maßgeblich die depressive Belastung beeinflusst, kann eine Verbesserung der körperlichen Symptome auch zu einer deutlichen Entlastung im psychischen Bereich führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen daher die Notwendigkeit, bei axSpA frühzeitig systematisch nach depressiven Symptomen zu screenen und interdisziplinäre

Behandlungsstrategien zu etablieren, die sowohl körperliche als auch psychische Gesundheit berücksichtigen.

5.1.5 Fatigue

Fatigue stellt ein von den Betroffenen häufig als besonders belastend empfundenen Symptom der axSpA dar. Sie gilt nicht ohne Grund als Marker der Krankheitsaktivität und ist fest in einem der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Krankheitsbewertung, dem BASDAI (Frage 1), verankert. Aus den Daten von Rheuma-VOR zeigte sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, dass mehr als zwei Drittel der Patienten (70 %) Symptome einer zumindest milden Fatigue aufwiesen. Nach einem Jahr in rheumatologischer fachärztlicher Betreuung und adäquater Therapieeinleitung konnte dieser Anteil auf 58,7 % reduziert werden. Gleichwohl berichtete aber auch nach einem Jahr noch etwa die Hälfte der Patienten über persistierende geringgradige Fatiguesymptome, was die klinische Relevanz dieser Problematik unterstreicht. Als wesentliche Determinanten für das Vorliegen von Fatigue erwiesen sich die subjektiv empfundene Krankheitslast (gemessen mittels BASDAI, ASDAS und BASFI), die psychische Gesundheit (WHO-5, PHQ-9) sowie das Ausmaß körperlicher Aktivität (≥ 1 Stunde Sport pro Woche). Diese Befunde stehen im Einklang mit der internationalen Datenlage. So berichteten Tang et al. in einer 2023 publizierten Metaanalyse eine gepoolte Prävalenz von 56 % für Fatigue bei axSpA-Patienten. Die hohe Heterogenität der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurde insbesondere auf die Verwendung unterschiedlicher Erhebungsinstrumente (z. B. NRS, FACIT-F, Fatigue Severity Scale oder Fatigue-Items aus BASDAI bzw. SF-36), Unterschiede im Krankheitsstadium sowie kulturelle Faktoren zurückgeführt [236]. Ein vergleichbares Studiendesign zu Rheuma-VOR findet sich in der französischen DESIR-Kohorte. Auch hier wurden Fatigue und ihre Determinanten sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch nach einem Jahr erhoben. Die Prävalenz von Fatigue lag ebenfalls hoch (erfasst über NRS bzw. BASDAI-Frage 1). Nach einem Jahr persistierte die Symptomatik insbesondere bei Patienten mit weiterhin hoher Krankheitsaktivität. Im Gegensatz zu Rheuma-VOR wurden jedoch keine spezifischen Fatigue-Instrumente eingesetzt, sondern nur eine NRS, was die Vergleichbarkeit und Differenziertheit der Ergebnisse einschränkt [92]. Auch die COSPA-Kohorte nutzte lediglich eine NRS, konnte jedoch zeigen, dass sportliche Betätigung – insbesondere aerobes Training – mit einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik einherging [56]. In einer weiteren Untersuchung, in der sowohl der FACIT-F Score als auch zwei der Bath-Indices (BASDAI, BASFI) erhoben wurden, zeigte sich trotz Erhebung zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eine deutliche Korrelation zwischen Fatigue und Krankheitslast [220]. Darüber hinaus verdeutlichte eine Fall-Kontrollstudie von Schneeberger et al. die höhere Prävalenz von Fatigue bei axSpA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation. Besonders hervorzuheben ist hierbei der enge Zusammenhang zwischen Fatigue und

psychischer Gesundheit: Bereits durch das Vorliegen depressiver Symptome konnte rund 30 % der Variabilität der Fatigue erklärt werden [213].

Zusammenfassend verdeutlichen die Daten von Rheuma-VOR, dass Fatigue und depressive Symptome bei axSpA häufige und klinisch hochrelevante Begleiterscheinungen darstellen, die eng mit der Krankheitsaktivität und funktionellen Einschränkungen assoziiert sind. Beide Symptomkomplexe – Fatigue und psychische Belastung – sind nicht isoliert zu betrachten, sondern greifen ineinander und verstärken sich gegenseitig. Dies spiegelt sich sowohl in den hier vorliegenden Ergebnissen als auch in internationalen Studien wider, in denen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue, Krankheitslast und depressiver Symptomatik nachgewiesen wurde. Während die rheumatologische Therapie im Verlauf der ersten Erkrankungsjahre zu einer deutlichen Verbesserung sowohl depressiver Symptome als auch von Fatigue beitragen kann, bleibt ein relevanter Anteil der Patienten weiterhin betroffen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Versorgungsansatzes, der neben der entzündungshemmenden Therapie auch psychologische Unterstützung sowie Maßnahmen zur Förderung körperlicher Aktivität umfasst.

5.1.6 HRQoL

Die HrQoL der axSpA-Patienten war zu Studienbeginn leicht reduziert. Weniger als die Hälfte der Patienten erreichte Werte $\geq 0,887$, was einer guten HrQoL entspräche. Nach einem Jahr unter adäquater Therapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung des EuroQoL-5D-Scores. Den größten Einfluss auf die HrQoL hatte die Funktionsfähigkeit (FFbH, BASFI), ein Einfluss auf die Krankheitsaktivität (BASDAI, ASDAS) war ebenso zu vermerken. Ergebnisse von Tsang et al zum Zusammenhang zwischen EuroQoL-5D und erhöhter Krankheitsaktivität bei Patienten mit axSpa decken sich mit den Ergebnissen von Rheuma-VOR. Auch in der chinesischen Kohorte von Tsang et al war eine erhöhte Krankheitsaktivität im BASDAI mit einem erniedrigten EuroQoL-5D Ergebnis verbunden [245]. Beim weiteren Vergleich mit der internationalen Literatur fällt auf, dass viele Studien den SF-36 Score zur Erfassung der Lebensqualität genutzt haben. Auch hier wird stringend vom Einfluss der Krankheitsaktivität auf die HrQoL berichtet [77, 253]. Viele Autoren beschreiben unabhängig vom Erfassungsinstrument der HrQoL den Einfluss der Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit auf die Lebensqualität [66, 83, 253]. Daten, welche sich relativ gut mit der Rheuma-VOR Kohorte vergleichen lassen, stammen aus der oben bereits erwähnten SPACE Kohorte. Hier wirkte sich die Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI) bei Patienten im frühen Krankheitsstadium von axSpa vor allem auf die körperliche Komponente der HrQoL, eine Subanalyse aus dem SF-36, aus [253]. Eine vergleichbare Analyse kann aus den Daten des EuroQoL-5D nicht erhoben werden, dennoch war wie oben bereits erwähnt vor allem die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) ausschlaggebend für die HrQoL bei den Rheuma-VOR Patienten. Sowohl in der SPACE Kohorte als auch in einer schottischen Kohorte (SIRAS)

wurden geschlechterspezifische Unterschiede in der HrQoL beschrieben [66, 253]. Dies konnte bei Rheuma-VOR nicht beobachtet werden. Schaut man sich Daten zur HrQoL der deutschen Bevölkerung von 2019 an, so sieht man auch hier zum einen den Einfluss des Geschlechts, wie auch des Gesamtlebensalters auf den EuroQoL-5D-Score [96]. Beide Faktoren hatten bei der Rheuma-VOR Kohorte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die HrQoL.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass insbesondere die körperliche Funktionsfähigkeit und die Krankheitsaktivität wesentliche Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit axSpA darstellen. Damit liefern die Daten der Rheuma-VOR-Kohorte eine wichtige Bestätigung und Erweiterung der internationalen Evidenz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext der deutschen Versorgungssituation.

5.2 Stärken und Limitierung

Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Rheuma-VOR-Studie sowie der daraus resultierenden hier vorliegenden Arbeit ist der multizentrische Ansatz. Im Gegensatz zu einem Single-Center-Design, bei dem Diagnostik und Betreuung durch einen einzelnen Rheumatologen erfolgen, wurde hier ein Team aus 2340 Primärversorgern und 72 Fachärzten für Rheumatologie eingebunden, wodurch eine validierte und standardisierte Screening-Struktur gewährleistet werden konnte. Auch die Versorgung nach Erstdiagnose fand in mehreren Zentren und Bundesländern statt. Dies reduziert potenzielle Verzerrungen, die durch die wiederholte Betreuung durch denselben Behandler sowohl hinsichtlich Therapieentscheidungen als auch bei der Beantwortung der ärztlichen Fragebögen entstehen könnten. Ein weiterer Vorteil des Studiendesigns ist das einjährige Follow-up. Dieses ermöglicht nicht nur eine Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie und der Qualität der Betreuung, sondern erlaubt auch die Einbeziehung zusätzlicher biografischer und biologischer Parameter in die Analyse.

Trotz dieser Stärken weist die Studie mehrere Limitationen auf. Die zentrale Einschränkung stellt der insgesamt kurze Beobachtungszeitraum dar. Obwohl ein Jahr als Follow-up im klinischen Alltag nicht als kurz zu bewerten ist, handelt es sich bei den im Rahmen von Rheuma-VOR untersuchten Erkrankungen um chronische und meist progrediente Krankheitsbilder. Folglich kann auf Grundlage der erhobenen Daten vornehmlich der Effekt einer adäquaten Therapie auf Krankheitsaktivität und psychische Gesundheit im kurzfristigen Verlauf beurteilt werden. Der Einfluss einer längerfristigen Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Funktionseinschränkungen auf psychische Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt hingegen unklar. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass dieser Einfluss über längere Krankheitsverläufe hinweg beträchtlich ist.

Zudem treten viele Einschränkungen und Komorbiditäten typischerweise erst nach mehreren Jahren Krankheitsdauer auf.

Eine weitere Limitation besteht in der kleinen Patientenkohorte und der begrenzten Rücklaufquote nach einem Jahr Follow-up. Nach einem initialen Therapieansprechen mit deutlicher Verbesserung der Erkrankungssituation nimmt die Studienadhärenz häufig ab, und Patienten stellen sich anschließend eher bedarfsorientiert oder bei akuten Beschwerden beim betreuenden Rheumatologen vor.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen eindrucksvoll, dass durch das Rheuma-VOR-Projekt eine frühzeitige Diagnosestellung sowie die zeitnahe Initiierung einer adäquaten Therapie wesentlich zur Reduktion der Krankheitslast und zur Verbesserung sowohl der psychischen Gesundheit als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten beitragen können. Die Verwendung standardisierter Screening-Instrumente ermöglicht eine gezielte Identifikation von Betroffenen und erleichtert die Überweisung an die jeweils zuständigen Fachärztinnen und Fachärzte. Auf diese Weise wird nicht nur die Grunderkrankung in ihrem Verlauf günstig beeinflusst, sondern es werden zugleich relevante Aspekte der psychischen Gesundheit adressiert.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass biografische Parameter wie Familienstand, Erwerbstätigkeit, biologisches Geschlecht oder die Anzahl von Komorbiditäten eine geringere Rolle spielen als ursprünglich angenommen. Zwar gingen Merkmale wie ein normales Körpergewicht oder regelmäßige sportliche Betätigung mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der psychischen Gesundheit einher; am stärksten war die psychische Gesundheit jedoch durch die Funktionsfähigkeit und die Krankheitsaktivität bestimmt. Dieses Ergebnis unterstreicht die zentrale Bedeutung einer konsequenten und wirksamen Therapie, die primär auf eine Reduktion der Krankheitsaktivität abzielt.

Für die Versorgung von Patienten mit schwer zu diagnostizierenden Krankheitsbildern erscheint der Einsatz validierter Screening-Instrumente unerlässlich. Eine übergeordnete Koordination, die interdisziplinäre Netzwerke sowie eine strukturierte Patientensteuerung einschließt, kann wesentlich dazu beitragen, Betroffene frühzeitig den richtigen Behandlungspfad zuzuführen. Das sogenannte „Window of Opportunity“ unterstreicht wie zeitkritisch eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist. Gerade bei rheumatologischen Krankheitsbildern entstehen durch eine persistierende Krankheitsaktivität irreversible Schäden am Organismus. Diese Schäden, welche zur physischen, als auch psychischen Invalidität führen können nur durch gezielte Früherkennung und Therapieeinleitung vermieden werden. Da axSpa Patienten verglichen zu anderen

chronischen Erkrankungen ein junges Alter bei Erstdiagnose aufweisen ist hier auch von einem langen Leidensweg auszugehen.

Mit Blick auf die Zukunft sollte Rheuma-VOR weiter ausgebaut und in größeren Kohorten sowie über längere Zeiträume hinweg evaluiert werden. Dies würde ermöglichen, auch Langzeiteffekte der Therapie auf Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit, psychische Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untersuchen. Darüber hinaus könnten zusätzliche Prädiktoren für ein gutes Therapieansprechen identifiziert werden, was die personalisierte Versorgung weiter verbessern würde. Ein weiterer vielversprechender Ansatz besteht in der Integration digitaler Gesundheitsanwendungen und elektronischer Patientenakten, um Screeningprozesse zu optimieren, Patientendaten kontinuierlich zu erfassen und Rückmeldungen in Echtzeit zu ermöglichen.

Langfristig könnte auf Grundlage dieser Daten ein nationales, standardisiertes Versorgungsprogramm entwickelt werden, das eine flächendeckende Früherkennung sowie eine koordinierte Behandlung von Patienten mit axSpa oder anderen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen gewährleistet. Damit ließe sich nicht nur die Krankheitslast nachhaltig reduzieren, sondern auch die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben und die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen langfristig erhalten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht anhand der Rheuma-VOR Kohorte die psychische Gesundheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit axialer Spondyloarthritis.

Zwischen August 2017 und Februar 2021 konnten 239 Patienten mit axialer Spondyloarthritis aus vier Bundesländern rekrutiert. Aus dieser Kohorte konnte ein Drittel nach einem Jahr erneut visitiert werden. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Erstdiagnose im Rahmen von Rheuma-VOR lag deutlich unter der in der Literatur angegebenen Daten, was unterstreicht, dass sich Screeninginstrumente, wie der in Rheuma-VOR genutzte Fragebogen, zur Früherkennung eignen. Im Gegensatz zu den meisten internationalen Daten war das Geschlechterverhältnis beinahe ausgeglichen. Somit könnte man schlussfolgern, dass gerade Frauen von einer gezielten und strukturierten Früherkennung profitieren. Bei Studieneinschluss, also dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, war die Krankheitsaktivität im Durchschnitt hoch. Funktionelle Einschränkungen und Beeinträchtigungen in der Alltagsgestaltung waren jedoch selten nachweisbar. Die Lebensqualität und das psychische Wohlergehen waren bei mehr als der Hälfte der Patienten reduziert.

In der zweiten Visite, ein Jahr nach Erstdiagnose und somit ein Jahr mit adäquater Betreuung und Begleitung durch Fachärzte für Rheumatologie reduzierte sich die durchschnittliche Krankheitsaktivität signifikant. Die Funktionsfähigkeit der Patienten nahm zu. Neben den somatischen Parametern verbesserten sich auch die Scores für psychische Gesundheit, Lebensqualität und Fatigue.

Soziodemografische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder alleinlebend sein hatten keinen Einfluss auf Krankheitsaktivität oder psychisches Wohlergehen und Lebensqualität. Ebenfalls hatten Diagnoseparameter wie Länge der Beschwerdedauer, die Diagnosegruppe oder der Antikörperstatus keinen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsaktivität oder das psychische Wohlergehen. Lebensstilfaktoren wie Übergewicht oder mangelnde körperliche Aktivität zeigten negative Auswirkung sowohl auf den Erkrankungsverlauf als auch auf das psychische Wohlergehen. Die psychische Gesundheit korrelierte stark mit der Krankheitsaktivität und der Funktionsfähigkeit.

Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder ausbleibender Remission hatten eine signifikant niedrigere Lebensqualität und häufiger Symptome einer klinischen Depression. Das Vorhandensein von Fatigue war eng mit schlechtem psychischem Wohlbefinden und reduzierter Lebensqualität verknüpft. Funktionseinschränkungen trugen am meisten zur Reduktion der Lebensqualität bei. Dies deckt sich gut mit den Daten zur psychischen Gesundheit bei axSpa Patienten in der internationalen Literatur.

Die multizentrische Struktur von Rheuma-VOR erwies sich als wesentlicher methodischer Vorteil. Durch standardisierte Diagnostik, Einbindung mehrerer Fachzentren und ein einjähriges Follow-up konnten Bias reduziert und Therapieeffekte belastbar beschrieben werden. Gleichwohl bestehen Limitationen: Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr erlaubt vor allem Aussagen zum kurzfristigen Effekt der Therapie, nicht jedoch zu Langzeitauswirkungen auf Erwerbsfähigkeit, Funktionsverlust oder psychische Gesundheit. Zudem bleibt die Kohortengröße im internationalen Vergleich begrenzt.

Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse aus der Rheuma-VOR-Kohorte, dass eine strukturierte, interdisziplinäre Versorgung mit frühzeitiger Diagnosestellung und rascher Therapieeinleitung zu einer signifikanten Reduktion von Krankheitsaktivität, Funktionsbeeinträchtigung, Fatigue und depressiver Symptomatik führt und gleichzeitig die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Nicht, oder nur schwer veränderbare biografische Parameter wie Geschlecht, Erwerbsstatus oder Komorbiditäten spielten dabei eine geringe Rolle, entscheidend waren vor allem Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit. Regelmäßige körperliche Aktivität und ein normales Körpergewicht erwiesen sich als begünstigende Faktoren, wenngleich die wichtigste Determinante der psychischen und physischen Gesundheit eine wirksame Therapie war. Diese Befunde unterstreichen die Notwendigkeit integrativer Behandlungsansätze, die körperliche und psychische Aspekte gleichermaßen berücksichtigen, sowie eines systematischen Screenings auf depressive Symptome und Fatigue bereits bei Erstdiagnose. Künftige Forschung sollte längere Beobachtungszeiträume und größere Kohorten einbeziehen, um Langzeiteffekte und Prädiktoren des Therapieansprechens zu identifizieren. Darüber hinaus bietet die Integration digitaler Gesundheitsanwendungen und standardisierter Screeningprozesse die Chance, die Versorgung weiter zu optimieren und eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit axialer Spondyloarthritis zu erreichen.

7 Anhang

Anhang 1: Screeningbogen des Primärversorgers bei Verdacht auf Vorliegen einer axSpa



Verdacht auf SPONDYLARTHRITIS

Fax an

RHEUMA.VOR
Schnell erkennen. Gezielt handeln.
Koordinierungszentrale
☎ 0671 932990

Fax von

Adresse Überweiser bitte mit Fax und Telefon

Patient/in

Vorname

Nachname

Geburtsdatum

Krankenkasse

Telefon (tagsüber)

Zusätzlich:

- | | |
|---|--|
| ☐ Alter bei Beginn < 40 Jahre | ☐ Uveitis |
| ☐ langsamer Beginn | ☐ Sehnenansatzbeschwerden (Enthesitis) an Fuß, Knie oder Hüfte |
| ☐ Schmerz/Steifigkeit in der Nacht | ☐ Schmerzhaft geschwollene Finger/Zehen im Strahl (Daktylitis), „Wurstfinger, Wurstzeh“ |
| ☐ Besserung durch Bewegung | ☐ Psoriasis vulgaris |
| ☐ Keine Besserung durch Ruhe | ☐ Familienanamnese – Rheumaerkrankung? |
| ☐ Alternierender Schmerz im Gesäß | ☐ Chron. entzündliche Darmerkrankungen (Crohn, Colitis)? |

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

Unterschrift Hausarzt/-ärztin
oder Orthopäde/-in

Terminbestätigung (Rückfax Rheumatologe/-in)

Akut-Termin

Unterschrift Rheumatologe/-in

Patienteneinwilligung zur Weitergabe des Fax-Anmeldeformulars an Rheuma.VOR

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

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

Unterschrift Patient/-in

www.rheuma-vor.de

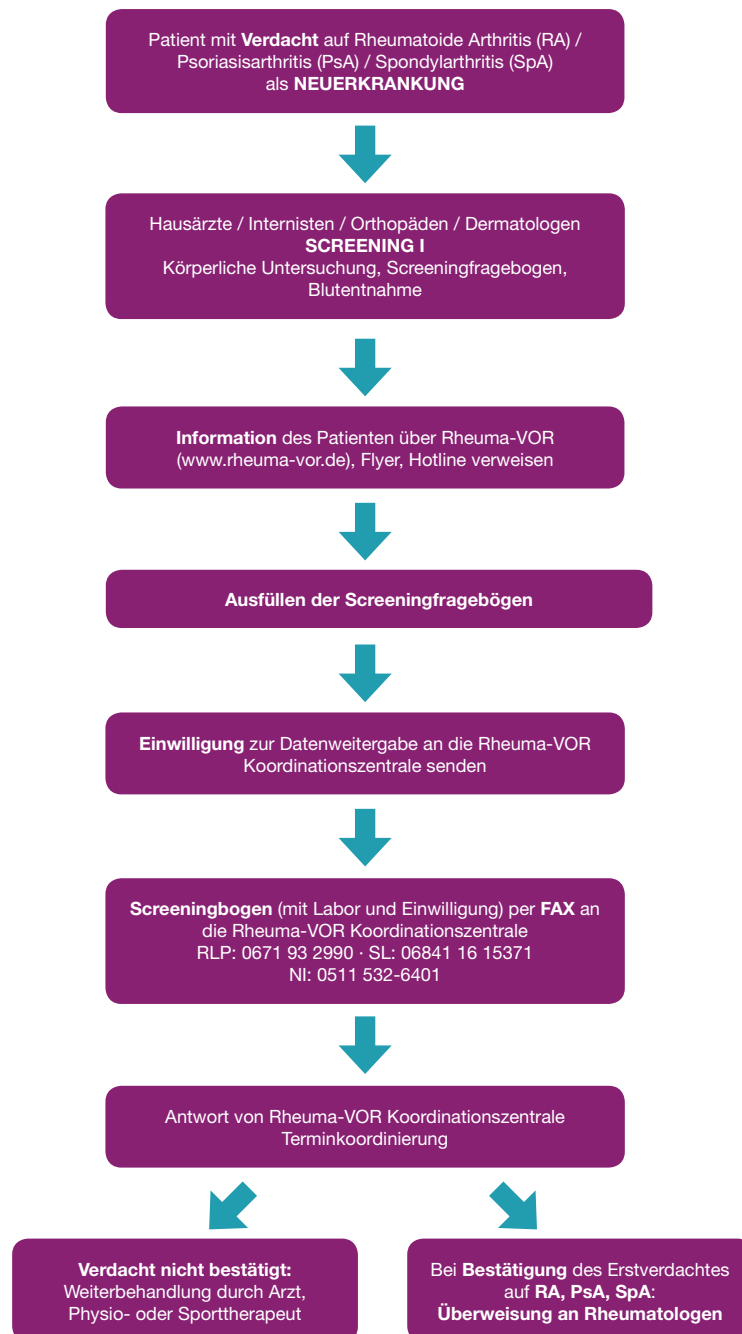
Der Aufbau von Rheuma.VOR wird aus Mitteln des Innovationsfonds über drei Jahre gefördert. Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss fördert in den Jahren 2016 – 2019 neue Versorgungsformen, die über die bisherige Regelversorgung hinausgehen und diese nachhaltig verbessern.



Anhang 2: Ablaufplan für Primärversorger



ABLAUFPLAN FÜR PRIMÄRVERSORGER

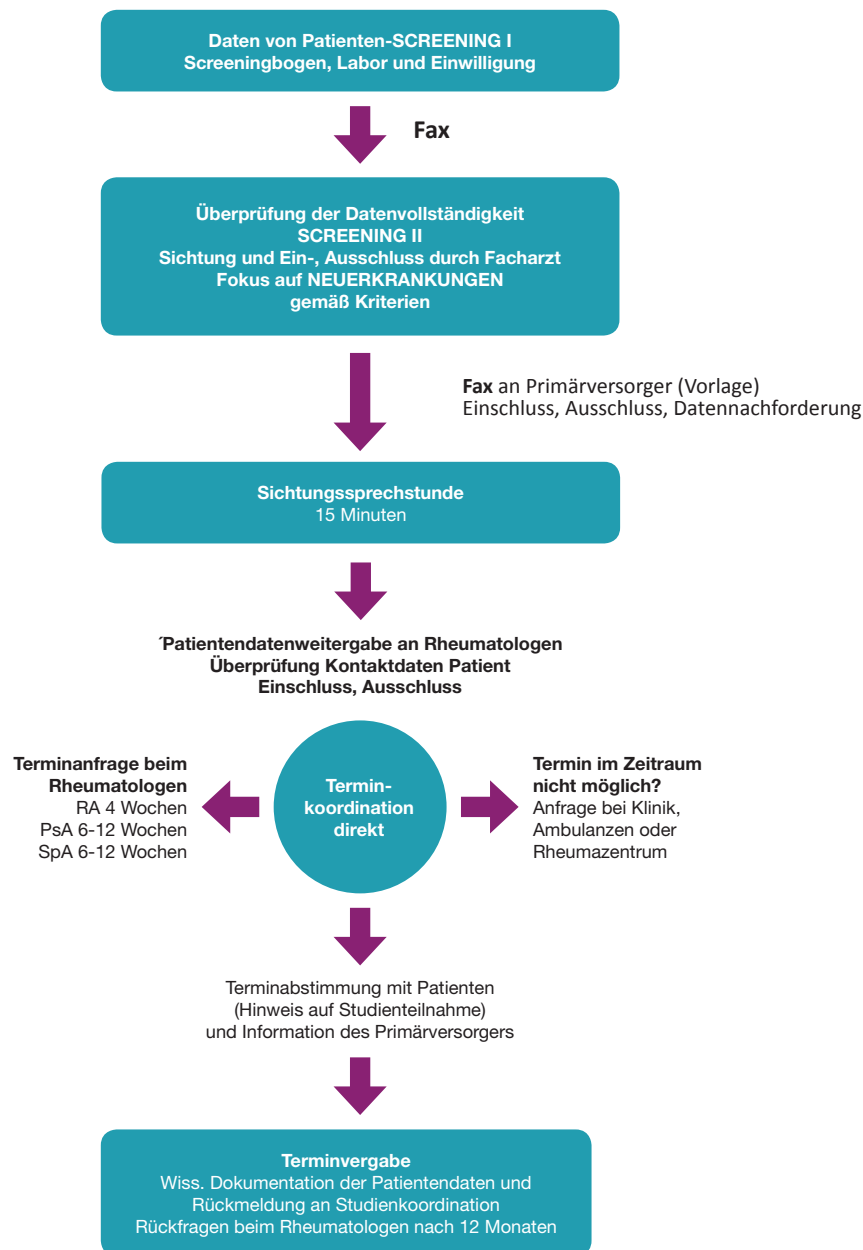


Anhang 3: Ablaufplan für Koordinationsstelle



ABLAUFPLAN FÜR KOORDINATIONSSTELLE

Screening und Terminkoordinierung



Anhang 4: Fragebogen Arzt



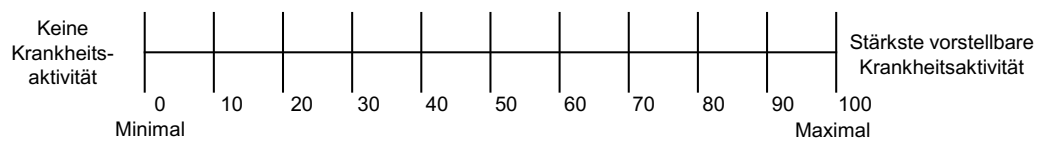
Visite 1: Spondylarthritis (Arzt)

Datum: _____

Patientennachname, Vorname: _____

B e f u n d e (BSG, CRP, Röntgen)**Wie beurteilen Sie die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten?**

Bitte geben Sie auf der Skala Ihre Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität zwischen Minimal (= keine Krankheitsaktivität) und Maximal (= stärkste vorstellbare Krankheitsaktivität) an.

oder Ergebnis: %**Gemäß Praxisroutine**

BSG (1. Stunde)		CRP [mg/dl]		(Wertebereich 0,0 bis 99,9)
Anti-CPP [RE/ml]		(Wertebereich 0,05 bis 200,00, Normalbereich bis 5,00)		
Anti-MCV [RE/ml]		(Wertebereich 0 bis 1000)		
Rheumafaktor	positiv ☐	negativ ☐		
HLA-B27-Status	positiv ☐	negativ ☐		

Weitere Befunde (falls vorhanden):

Blutdruck:	systolisch	diastolisch	mm Hg
Gesamt Cholesterin:		mg/dl	mmol/l
HDL Cholesterin:		mg/dl	mmol/l
LDL Cholesterin:		mg/dl	mmol/l
NT pro BNP:		pg/dl	pmol/l

Anhang 5: Fragebogen Patient

Visite 1: Spondylarthritis (Patient)

Datum: _____

Name, Vorname: _____

Patientenstammdaten

Wir bitten Sie, den nachfolgenden Kurzfragebogen auszufüllen. Bitte versuchen Sie, jede Frage zu beantworten.

In welchem Jahr wurden Sie geboren?	_ _ _ _	Geschlecht:	☐ Weiblich	☐ Männlich
Seit wann haben Sie rheumatische Beschwerden? (MM/JJJJ)	_ _ _ _ _ _ _ _ _			
Wann wurden Sie zum ersten Mal durch einen Rheumatologen betreut? (MM/JJJJ) (ambulant oder im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts)	_ _ _ _ _ _ _ _ _			
Seit wann werden Sie in dieser Praxis/Sprechstunde betreut? (MM/JJJJ)	_ _ _ _ _ _ _ _ _			

Körpergewicht:	_ _ _	kg	Körpergröße:	_ _ _	cm
----------------	-------	----	--------------	-------	----

Wie beurteilen Sie insgesamt die Qualität der Behandlung, die Sie wegen Ihres gesundheitlichen Problems zur Zeit erhalten?				
☐ sehr gut	☐ gut	☐ mittelmäßig	☐ schlecht	☐ sehr schlecht

Welche Impfungen haben Sie in den letzten 12 Monaten erhalten?			
Tetanus:	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt
Pneumokokken:	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt
Grippe:	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt
Hepatitis B:	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt

Rauchen Sie?	
☐ Ja, täglich → seit wie vielen Jahren? _____ Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? _____ ☐ Ja, gelegentlich	☐ Ich habe früher _____ Jahre geraucht und vor _____ Jahren aufgehört ☐ Ich habe nie geraucht
Gab es einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bei erstgradigen Verwandten (z.B. Eltern, Geschwister, eigene Kinder)?	
vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen oder vor dem 55. Lebensjahr bei Männern	☐ Ja ☐ Nein
Gab es eine Rheumaerkrankungen bei erstgradigen Verwandten (z.B. Eltern, Geschwister, eigene Kinder)?	
	☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja, welche ? _____	

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. X X, für die Möglichkeit, unter seiner Leitung zu promovieren, sowie für seine fachliche Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich meinem Betreuer X X für die Inspiration zu diesem Thema, die kontinuierliche wissenschaftliche Anleitung und Begleitung sowie für die zahlreichen hilfreichen Ratschläge während der Erstellung dieser Dissertation.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitenden und Unterstützenden von Rheuma-VOR sowie der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz. Ebenso möchte ich mich für die wertvolle Unterstützung beim Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Information bedanken.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf unterschiedliche Weise während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Mann XX und meinen Freundinnen XX, XX, XX und XX.

9 Tabellarischer Lebenslauf

AUSBILDUNG

04/2016 – 07/2023

Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Humanmedizin, Abschlussnote -gut-

09/2012 – 09/2015

Akademie für medizinische Berufe des Universitätsklinikums Freiburg

Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin

07/2012

Gymnasium Kenzingen, naturwissenschaftlicher Schwerpunkt

Erhalt der allgemeinen Hochschulreife

11. Schuljahr: Marion C. Early Highschool, Morrisville, Missouri, USA

9. Schuljahr: Colegio Aléman Alexander von Humboldt, México City, DF, Mexiko

BERUFLICHER WERDEGANG

10/2022 – heute

Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin

Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Leitung univ.-Prof. Dr. Hasenburg

10/22 – 01/23: Station F3, akut Onkologie

01/23 – 05/23: UCT Chemoambulanz der Frauenklinik (Chemoführerschein)

05/23 – 11/23: Kinderwunschzentrum, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

11/23 – 05/25: Kreissaal (Kreissaalführerschein, CTG Expert)

03/24: Kolposkopiediplom der AG CPC

05/25 – heute: Operative Ausbildung durch univ.Prof. Dr. med Hasenburg

06/2018 – 08/2022

Gesundheits- und Krankenpflegerin

Chest Pain Unit/ Heart Valve Unit/ Station 4B/ IMC, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

05/2021 - heute

DEGUM Zertifizierte Tutorin für Sonografie

SonoForKlinik

09/2017 – 08/2023

Tutorin/ Instructorin

Rudolf-Frey-Lernklinik, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

Leiterin der AG Didaktik und Neututorenausbildung

09/2015 – 04/2016

Gesundheits- und Krankenpflegerin

Kardiochirurgische Intensivstation i2, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN

- **Long-Term Effectiveness and Sustainability of Integrating Peer-Assisted Ultrasound Courses into Medical School-A Prospective Study**
Weimer JM, Widmer N, Strelow KU, Hopf P, Buggenhagen H, Dirks K, Künzel J, Börner N, Weimer AM, Lorenz LA, Rink M, Bellhäuser H, **Schiestl LJ**, Kloeckner R, Müller L, Weinmann-Menke J. Tomography. 2023 Jul 4
- **Trends in Urogynecology-Transvaginal Mesh Surgery in Germany**

Degirmenci Y, Stewen K, Dionysopoulou A, **Schiestl LJ**, Hofmann K, Skala C, Hasenburg A, Schwab R.
J Clin Med. 2024 Feb 8

- **Efficacy of pembrolizumab in advanced cancer of the vulva: a systematic review and singlearm meta-analysis**
Schwab R/ **Schiestl LJ**, Ortolano L, Klecker P, Schmidt MW, Almstedt K, Heimes AS, Brenner W, Stewen K, Schmidt M, Hasenburg A
Front Oncol. 2024 Feb 19
- **Changes in modifiable risk factors in women at increased risk for breast and ovarian cancer during the COVID-19 pandemic**
Stewen K, Droste A, Ruckes C, Elger T, Theis S, Heimes AS, Schmidt MW, **Schiestl LJ**, Klecker PH, Almstedt K, Schmidt M, Brenner W, Hasenburg A, Schwab R.
Heliyon. 2024 Jul 30
- **Development and evaluation of a "simulator-based" ultrasound training program for university teaching in obstetrics and gynecology-the prospective GynSim study**
Weimer J, Recker F, Hasenburg A, Buggenhagen H, Karbach K, Beer L, Weimer A, **Schiestl L**, Lorenz L, Kloeckner R, Dionysopoulou A.
Front Med (Lausanne). 2024 Apr 24
- **Abdominal B-Cell Lymphoma Mimicking Ovarian**
Jung D, **Schiestl LJ**, Schadmand-Fischer S, Schad A, Hasenburg A, Schwab R.
Cancer. Diagnostics (Basel). 2024 Oct 31
- **Peer teachers as ultrasound instructors? - a systematic literature review of peer teaching concepts in undergraduate ultrasound education**
Winter L, Neubauer R, Weimer J, Dietrich CF, Wittek A, **Schiestl L**, Marinova M, Schäfer VS, Strizek B, Recker F.
BMC Med Educ. 2024 Nov 26
- **Gaps in knowledge regarding the diagnostic criteria and management of PCOS in Germany: An anonymous web-based survey**
Hofmann K, Oehler M, Ruckes C, Dionysopoulou A, Stewen K, **Schiestl LJ**, Degirmenci Y, Theis S, Skala C, Hasenburg A, Schwab R.
Heliyon. 2024 Nov 19
- **ENTOG Exchange and Scientific Meeting 2024 - klinische und kulturelle Einblicke in das Nachbarland: die Schweiz**
L. Dussan Molinos, C. Becker, E. Beizermann, H. Schäffler, **L. Schiestl**, L. Tretschock, N. Tauber
FRAUENARZT, 2025 Januar
- **Quality assessment of a training program for undergraduate sonography peer tutors: paving the future way for peer-assisted learning in medical ultrasound education.**
Weimer J, Yilmaz D, Ille C, Weinmann-Menke J, Müller L, Büchner H, Buggenhagen H, Stäuber M, Neubauer R, Winter L, Weimer A, Dirks K, Künzel J, Rink M, Dionysopoulou A, Lorenz L, Kloeckner R, Recker F, **Schiestl L**.
Front Med (Lausanne). 2025 Mar 3
- **Longer operative times but equally safe - a propensity score-matched analysis for laparoscopic procedures in women with early-stage (r-ASRM I-II) endometriosis performed by gynecology residents compared to attending surgeons.**
Schmidt MW, Rosin A, Schmidt S, Steetskamp J, Linz VC, Rodewald K, **Schiestl L**, Gillen K, Battista MJ, Stewen K, Hasenburg A, Schwab R.
BMC Med Educ. 2025 Mar 27
- **Greening the future of healthcare: implementation of sustainability strategies in German hospitals and beyond-a review.**
Schwab R, **Schiestl LJ**, Hasenburg A.

Front Public Health. 2025 May 2

- **Klimasensible Gesundheitsberatung in Gynäkologie und Geburtshilfe**
C. Hagedorn, S. Lehmann, **L. Schiestl**
FRAUENARZT, 2025 Mai

- **Rising Demand for Fetoscopic Laser Therapy for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Trends, Maternal Age Insights, and Future Challenges in Germany.**
Dionysopoulou A, Stewen K, Degirmenci Y, **Schiestl LJ**, Hofmann K, Hasenburg A, Schwab R.
J Clin Med. 2025 Jun 24

- **Compatibility of family and clinical-scientific career for German gynecologists in different workplaces: a sub-analysis of the systematic trinational FARBEN survey.**
Amann N, Banys-Paluchowski M, Becker C, Foessleitner P, Göpfert M, Kiblawi R, Kiessling N, Klee A, Krawczyk N, Molinos LD, Naumann G, Rody A, Schäffler H, **Schiestl L**, Schmalfeldt B, Simowitsch S, Weiss M, Tauber N.
Arch Gynecol Obstet. 2025 Aug 29.

- **Preferred working time models and equal opportunities in gynecology and obstetrics: a sub-analysis of the trinational FARBEN survey focusing on German participants from Western and Eastern federal states.**
Tauber N (Erstautor), Banys-Paluchowski M, Becker, C, Foessleitner P, Göpfert M, Hartmann S, Kiblawi R, Kiessling N, Klee A, Krawczyk N, Dussan Molinos L, Naumann G, Rody A, Schäffler H, **Schiestl L**, Schmalfeldt B, Simowitsch S, Wallwiener M, Weiss M, Amann N.
Journal of the Turkish-German Gynecological Association (2025) [accepted on 1st of August 2025].

- **Mental state and health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome under metformin therapy - a prospective study.**
Hofmann K, Singer S, Theis S, Dionysopoulou A, **Schiestl L**, Degirmenci Y, Hasenburg A, Schwab R, Skala C.
J Psychosom Obstet Gynaecol. 2025 Dec

- **ENTOG Exchange 2025 – Europäische Weiterbildungsassistentinnen und -assistenten zu Gast in Deutschland**
Laura Dussan Molinos, Nikolas Amann, Lara Becker, Moritz Dimpfl, Carla Friedenstein, Janice Jeschke, **Lina Schiestl**, Nikolas Tauber, Lara Tretschock, Henning Schäffler
Frauenarzt, 2025 Oktober

- **Low-grade endometrial stromal sarcoma arising from extrauterine deep infiltrating endometriosis: a rare, but important differential diagnosis and short review of the literature.**
Schiestl LJ, Schadmand-Fischer S, Tagkalos E, Raab U, Baqué PE, Hamscho N, Kommos F, Jung D, Linz V, Schmidt M, Hasenburg A, Schwab R.
Gynecol Oncol Rep. 2025 Nov 5

- **MaiSurge – A realistic and cost-effective training model for laparoscopic hysterectomies to train and assess surgical skill: A prospective non-randomised, controlled trial**
Anna Maria Brechter; Schwab, Roxana; Christoph Dold; Christine Skala; Schröder, Maria; **Lina Schiestl**; Katharina Gillen; Brenner, Walburgis; Hasenburg, Annette; Schmidt, Mona
JMIR Medical Education 2025 Sept

- **Obstetric Competence Beyond Specialization: Addressing the Educational Deficit in Medical Training – A narrative review**
Schiestl LJ, Recker F
Submitted to BMC Medical Education

- **Sexual health of female breast cancer survivors and their partners.**
Flechtenmacher AS, **Schiestl LJ**, Singer S, Hasenburg A.
Arch Gynecol Obstet. 2026 Jan 22

- **Awareness of sustainability among gynecologists in Germany: results of a semirepresentative nationwide survey.**
Schiestl LJ, Lukac S, Hagedorn C, Ebner F, Bäumer K, Schüler-Toprak S, Schmalfeldt B, Hasenburg A.
Arch Gynecol Obstet. 2026 Feb 20
- **Paving the Way for ERAS in German Gynecologic and Gynecologic Oncology Departments: Insights into Barriers, Facilitators and Practical Strategies.**
Thiel C, Schorling H, **Schiestl LJ**, Schmidt MW, Heimes AS, Stewen K, Klamming GG, Omogbehin L, Delfs K, Hofmann K, Papanikolaou E, Tagarakis G, Boutas I, Hasenburg A, Schwab R.
Healthcare (Basel). 2026 Mar 8
- **Interrelations of Disease Activity, Health-related Quality of Life, and Mental Health in Axial Spondyloarthritis: The Rheuma-VOR 1-year-follow-up cohort**
Lina Judit Schiestl, Eva Wendt, Fabian Proft, Kirsten Hoeper, Torsten Witte, Gunter Assmann, Andreas Schwarting, Matthias Dreher
Frontiers in Medicine, 2026 May
- **Taxaninduzierte periphere Neuropathie in der gynäkologischen Onkologie**
Lina Judit Schiestl, Sophia Herzog, Marcus Schmidt, Roxana Schwab, Anette Hasenburg, Frank Birklein, Livia Sophie Lang
Die Onkologie, (Springerverlag). 2026 March 6

10 Literaturverzeichnis

1. Akgul O, Ozgocmen S (2011) Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2:107-115
2. Alkan BM, Fidan F, Erten Ş et al. (2013) Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 23:1101-1107
3. Almodóvar R, Font P, Zarco-Montejo P et al. (2011) Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol* 29:822-827
4. Amor B, Santos RS, Nahal R et al. (1994) Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 21:1883-1887
5. Anonymous (2014) In: Szende A, Janssen B, Cabases J (eds) *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Springer

Copyright 2014, The Editor(s) (if applicable) and the Author(s). Dordrecht (NL)

6. Anonymous (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1545-1602
7. Anonymous Rheuma-VOR – Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation. In:
8. Anonymous RheumaVOR. In, <https://www.rheuma-vor.de/>
9. Aouad K, Tournadre A, Lucasson F et al. (2023) Influence of Sex on Early Axial Spondyloarthritis: A Six-Year Longitudinal Analysis From a Large National Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 75:2107-2116
10. Appel H, Maier R, Loddenkemper C et al. (2010) Immunohistochemical analysis of osteoblasts in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis. *J Rheumatol* 37:823-828
11. Arnold B FACIT-F. In: Overview. <https://www.facit.org/measures/facit-f>
12. Aydin SZ, Bas E, Basci O et al. (2010) Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 69:2165-2168
13. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN et al. (2012) Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 71:56-60
14. Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163:2433-2445
15. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F et al. (2013) Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 52:1293-1297
16. Baraliakos X, Braun J (2020) Bildgebung bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis mit Fokus auf die Knochenneubildung. *Zeitschrift für Rheumatologie* 79:33-39
17. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. (2007) Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 66:910-915
18. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. (2009) Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 61:764-771
19. Barnett R, Ingram T, Sengupta R (2020) Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology (Oxford)* 59:iv25-iv37
20. Batmaz I, Saryıldız MA, Dilek B et al. (2013) Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int* 33:1039-1045
21. Bech P (1999) Health-related quality of life measurements in the assessment of pain clinic results. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:893-896

22. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A et al. (2015) Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J Rheumatol* 42:2354-2360
23. Benesova K, Lorenz HM, Lion V et al. (2019) [Early recognition and screening consultation: a necessary way to improve early detection and treatment in rheumatology? : Overview of the early recognition and screening consultation models for rheumatic and musculoskeletal diseases in Germany]. *Z Rheumatol* 78:722-742
24. Bengtsson K, Forsblad-D'elia H, Lie E et al. (2018) Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 77:541-548
25. Berger M VCD, Brakemeier EI, Et Al. (2019) Affektive Störungen. Elsevier
26. Berndt E, Kallich J, Mcdermott A et al. (2005) Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharmacoeconomics* 23:505-514
27. Berth H (2003) B. Löwe, R.L. Spitzer, S. Zipfel & W. Herzog: PHQ-D. Gesundheitsfragebogen für Patienten. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 12:90-93
28. Blasco-Blasco M, Castrejón I, Jovaní V et al. (2021) Reviewing Disease Activity Indices in Spondyloarthritis From the Sex Perspective: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 48:1395-1404
29. Bodur H, Ataman S, Rezvani A et al. (2011) Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res* 20:543-549
30. Bohn R, Cooney M, Deodhar A et al. (2018) Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol* 36:263-274
31. Bonsignore M, Barkow K, Jessen F et al. (2001) Validity of the five-item WHO Well-Being Index (WHO-5) in an elderly population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2:li27-31
32. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewé R et al. (2010) Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis* 69:1123-1128
33. Bosch P, Zhao SS, Nikiphorou E (2023) The association between comorbidities and disease activity in spondyloarthritis - A narrative review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*:101857
34. Brähler E, Mühlan H, Albani C et al. (2007) Teststatistische Prüfung und Normierung der deutschen Versionen des EUROHIS-QOL Lebensqualität-Index und des WHO-5 Wohlbefindens-Index. *Diagnostica* 53:83-96
35. Brandt J, Haibel H, Cornely D et al. (2000) Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 43:1346-1352
36. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M et al. (2003) [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. *Z Rheumatol* 62:264-273
37. Bratt EL, Moons P (2015) Forty years of quality-of-life research in congenital heart disease: Temporal trends in conceptual and methodological rigor. *Int J Cardiol* 195:1-6
38. Braun J, Rudwaleit M, Sieper J (2024) [The role of HLA-B27 in the pathogenesis and diagnosis of axial spondyloarthritis : 50 years after discovery of the strong genetic association]. *Z Rheumatol* 83:125-133
39. Braun J, Sieper J (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet* 369:1379-1390
40. Bromet E, Andrade LH, Hwang I et al. (2011) Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9:90
41. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A et al. (2002) The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 29:1236-1243

42. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022. In:
43. Burckhardt CS, Anderson KL (2003) The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 1:60
44. Burckhardt CS, Anderson KL, Archenholtz B et al. (2003) The Flanagan Quality Of Life Scale: evidence of construct validity. *Health Qual Life Outcomes* 1:59
45. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21:2281-2285
46. Calin A, Kaye B, Sternberg M et al. (1980) The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: a questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 5:201-205
47. Calin A, Porta J, Fries JF et al. (1977) Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 237:2613-2614
48. Cambridge OR, Knight MJ, Mills N et al. (2018) The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res* 269:157-171
49. Carruthers BM, Van De Sande MI, De Meirleir KL et al. (2011) Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270:327-338
50. Carvalho PD, Vieira-Sousa E, Hmamouchi I et al. (2022) Determinants of health-related quality of life in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis - data from the COMOSPA and COMORA studies. *Semin Arthritis Rheum* 57:152086
51. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386-389
52. Cella D, Lai JS, Chang CH et al. (2002) Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 94:528-538
53. Cella D, Yount S, Sorensen M et al. (2005) Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32:811-819
54. Chae WR, Schienkiewitz A, Du Y et al. (2022) Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *J Affect Disord* 299:383-392
55. Chan SCW, Chung HY (2024) MRI for axial SpA: Diagnosis, disease activity assessment, and recent advances. *Int J Rheum Dis* 27:e15014
56. Chauffier K, Paternotte S, Burki V et al. (2013) Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin Exp Rheumatol* 31:864-870
57. Chilton-Mitchell L, Martindale J, Hart A et al. (2013) Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a UK population. *Rheumatology (Oxford)* 52:2086-2090
58. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D et al. (2012) Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 71:809-816
59. Collantes E, Zarco P, Muñoz E et al. (2007) Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 46:1309-1315
60. Connolly D, O'toole L, Redmond P et al. (2013) Managing fatigue in patients with chronic conditions in primary care. *Fam Pract* 30:123-124
61. Coryell W (2023) Depressive Störungen. In: *Psychiatrische Erkrankungen*. MSD Manual für medizinische Fachkreise
62. Costa DSJ, Mercieca-Bebber R, Rutherford C et al. (2021) How is quality of life defined and assessed in published research? *Qual Life Res* 30:2109-2121
63. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB (2008) Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:Cd002822

64. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH et al. (2005) Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 53:5-11
65. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG et al. (2014) Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 53:650-657
66. Dean LE, Macfarlane GJ, Jones GT (2018) Five Potentially Modifiable Factors Predict Poor Quality of Life in Ankylosing Spondylitis: Results from the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 45:62-69
67. Demontis A, Trainito S, Del Felice A et al. (2016) Favorable effect of rehabilitation on balance in ankylosing spondylitis: a quasi-randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int* 36:333-339
68. Deodhar A, Gensler LS, Kay J et al. (2019) A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 71:1101-1111
69. Deodhar A, Gensler LS, Magrey M et al. (2019) Assessing Physical Activity and Sleep in Axial Spondyloarthritis: Measuring the Gap. *Rheumatol Ther* 6:487-501
70. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J et al. (2017) Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 76:1502-1508
71. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG (2022) MRI in axial spondyloarthritis: understanding an 'ASAS-positive MRI' and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiol* 51:1721-1730
72. Doran MF, Brophy S, Mackay K et al. (2003) Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 30:316-320
73. Dreher M (2023) Neun Jahre Optimierung der rheumatologischen Versorgung am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis in Rheinland-Pfalz - Von ADAPTERA zu Rheuma-VOR. In: Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, <https://openscience.ub.uni-mainz.de/handle/20.500.12030/9557>
74. Durcan L, Wilson F, Conway R et al. (2012) Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. *J Rheumatol* 39:2310-2314
75. Duruo MT, Ulutatar F, Ozturk EC et al. (2019) Assessment of the validity and reliability of the Jenkins Sleep Scale in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 22:275-279
76. Eccles JA, Davies KA (2021) The challenges of chronic pain and fatigue. *Clin Med (Lond)* 21:19-27
77. Ediboglu ED, Erpek E, Bayraktar D et al. (2024) Major Determinants of Well-Being in Patients With Axial Spondyloarthritis: 2 Year Follow-Up. *Musculoskeletal Care* 22:e1942
78. Espahbodi S, Bassett P, Cavill C et al. (2017) Fatigue contributes to work productivity impairment in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional UK study. *Clin Exp Rheumatol* 35:571-578
79. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S et al. (2020) Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 31:713-723
80. Feinstein AR (1970) THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis* 23:455-468
81. Feldtkeller E, Khan MA, Van Der Heijde D et al. (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23:61-66
82. Feltelius N, Ekbom A, Blomqvist P (2003) Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 62:1185-1188
83. Fernández-Carballido C, Navarro-Compán V, Castillo-Gallego C et al. (2017) Disease Activity As a Major Determinant of Quality of Life and Physical Function in Patients With Early Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:150-155

84. Fernández-Espartero C, De Miguel E, Loza E et al. (2014) Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis* 73:1350-1355
85. Firkins J, Hansen L, Driessnack M et al. (2020) Quality of life in "chronic" cancer survivors: a meta-analysis. *J Cancer Surviv* 14:504-517
86. Fontaine KR, Barofsky I (2001) Obesity and health-related quality of life. *Obes Rev* 2:173-182
87. Friedman HS (2008) The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun* 22:668-675
88. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21:2286-2291
89. Gerber LH, Weinstein AA, Mehta R et al. (2019) Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 25:3669-3683
90. Gill TM, Feinstein AR (1994) A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 272:619-626
91. Grintborg B, Sørensen IJ, Østergaard M et al. (2017) Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol* 44:59-69
92. Gossec L, Dougados M, D'agostino MA et al. (2016) Fatigue in early axial spondyloarthritis. Results from the French DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 83:427-431
93. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W et al. (2004) Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica* 50:171-181
94. Gran JT, Skomsvoll JF (1997) The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 36:766-771
95. Gregg LP, Bossola M, Ostrosky-Frid M et al. (2021) Fatigue in CKD: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:1445-1455
96. Grochtdreis T, Dams J, König HH et al. (2019) Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set. *Eur J Health Econ* 20:933-944
97. Gutierrez M, Rodriguez S, Soto-Fajardo C et al. (2018) Ultrasound of sacroiliac joints in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 38:1791-1805
98. Haase I, Schwarz A, Burger A et al. (2001) [Comparison of Hannover Functional Ability Questionnaire (FFbH) and the SF-36 subscale "Physical Functioning"]. *Rehabilitation (Stuttg)* 40:40-42
99. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R et al. (2019) A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 28:2641-2650
100. Härter M, Klesse C, Bermejo I et al. (2010) Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 107:700-708
101. Hay CA, Packham J, Ryan S et al. (2022) Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 41:1939-1950
102. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K et al. (2004) Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 43:750-757
103. Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ et al. (2012) Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 172:101-111
104. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A et al. (2003) Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62:127-132
105. Hultgren S, Broman JE, Gudbjörnsson B et al. (2000) Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol* 29:365-369
106. Humo M, Lu H, Yalcin I (2019) The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res* 377:21-43

107. Hyphantis T, Kotsis K, Tsifetaki N et al. (2013) The relationship between depressive symptoms, illness perceptions and quality of life in ankylosing spondylitis in comparison to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 32:635-644
108. Jäckel WH, Beyer WF, Droste U et al. (2001) [Outcome measurement in musculoskeletal diseases: recommendation for a core set of scales for use in rehabilitation]. *Z Rheumatol* 60:342-351
109. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. (1994) Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 21:1694-1698
110. Jones GT, Ratz T, Dean LE et al. (2017) Disease Severity in Never Smokers, Ex-Smokers, and Current Smokers With Axial Spondyloarthritis: Results From the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1407-1413
111. Jones SD, Koh WH, Steiner A et al. (1996) Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 23:487-490
112. Jovani V, Blasco-Blasco M, Pascual E et al. (2018) Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS One* 13:e0205751
113. Katz BZ, Jason LA (2013) Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 25:95-102
114. Kiefer D, Braun J, Kiltz U (2022) [Axial spondyloarthritis : Update on management based on the interdisciplinary S3 guidelines on axial spondyloarthritis including early forms and ankylosing spondylitis]. *Z Rheumatol* 81:198-204
115. Keskamp SC, Paap D, Carbo MJG et al. (2021) Central sensitization, illness perception and obesity should be considered when interpreting disease activity in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 60:4476-4485
116. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S (2014) Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)* 93:e337
117. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P et al. (2012) The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 71:1207-1211
118. Kiltz U, Braun J (2020) Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 79:13-22
119. Kiltz U, Braun J, Becker A et al. (2019) [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* 78:3-64
120. Kiltz U, Rudwaleit M, Sieper J et al. (2017) [Evidence-based recommendations on diagnostics and therapy of axial spondyloarthritis : S3 guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh) in cooperation with the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF)]. *Z Rheumatol* 76:111-117
121. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T et al. (2020) Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 39:1513-1520
122. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP (2006) Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 33:289-295
123. Köhler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. (2018) Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 103:189-207
124. Kohlmann T, Raspe H (1996) [Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Rehabilitation (Stuttg)* 35:I-viii
125. Kolotkin RL, Andersen JR (2017) A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes* 7:273-289

126. Korczak DJ, Westwell-Roper C, Sassi R (2023) Diagnosis and management of depression in adolescents. *Cmaj* 195:E739-e746
127. Kornder N, Baum E, Maisel P et al. (2023) [Tiredness/Fatigue-S3 guideline update]. *ZFA (Stuttgart)* 99:127-132
128. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA et al. (2014) Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14:857-872
129. Krieger T, Zimmermann J, Huffziger S et al. (2014) Measuring depression with a well-being index: further evidence for the validity of the WHO Well-Being Index (WHO-5) as a measure of the severity of depression. *J Affect Disord* 156:240-244
130. Kroenke K (2021) PHQ-9: global uptake of a depression scale. *World Psychiatry* 20:135-136
131. Kroenke K, Spitzer RL (2002) The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. *Psychiatric Annals* 32:509-515
132. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16:606-613
133. Kwan YH, Fong W, Cheng GHL et al. (2019) The mediating role of pain and function in the association between stiffness and quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 49:377-380
134. Landewé R, Dougados M, Mielants H et al. (2009) Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 68:863-867
135. Lane TJ, Matthews DA, Manu P (1990) The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 299:313-318
136. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME et al. (2016) Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 193:203-207
137. Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T et al. (1997) [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Rheumatol* 56:144-155
138. Lawton MP (1999) Quality of life in chronic illness. *Gerontology* 45:181-183
139. Layh-Schmitt G, Colbert RA (2008) The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 20:392-397
140. Leung YY (2021) Gender Differences in Disease Activity and Impact in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 48:1498-1500
141. Liu Q, He H, Yang J et al. (2020) Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* 126:134-140
142. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM et al. (2024) Summary of quality of life in the ASCENT phase 3 clinical trial for people with metastatic triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 20:2609-2616
143. Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K et al. (2004) Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 78:131-140
144. Löwe B, Unützer J, Callahan CM et al. (2004) Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* 42:1194-1201
145. Lubrano E, D'angelo S, Spadaro A et al. (2011) Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol* 38:1228-1230
146. Ludwig K, Graf Von Der Schulenburg JM, Greiner W (2018) German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 36:663-674
147. Machado P, Landewé R, Braun J et al. (2010) Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 69:1465-1470
148. Machado P, Landewé R, Lie E et al. (2011) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 70:47-53

149. Magrey MN, Danve AS, Ermann J et al. (2020) Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc* 95:2499-2508
150. Maguire S, Wilson F, Gallagher P et al. (2022) Central Obesity in Axial Spondyloarthritis: The Missing Link to Understanding Worse Outcomes in Women? *J Rheumatol* 49:577-584
151. Maksymowych WP (2019) The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 15:657-672
152. Marten O, Greiner W (2021) EQ-5D-5L reference values for the German general elderly population. *Health Qual Life Outcomes* 19:76
153. Martindale JH, Sutton CJ, Goodacre L (2012) An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin Rheumatol* 31:1627-1631
154. Martínez-Hernández A, Perez-Lomelí JS, Burgos-Vargas R et al. (2022) A Wearable System Based on Multiple Magnetic and Inertial Measurement Units for Spine Mobility Assessment: A Reliability Study for the Evaluation of Ankylosing Spondylitis. *Sensors (Basel)* 22
155. Marzo-Ortega H, Navarro-Compán V, Akar S et al. (2022) The impact of gender and sex on diagnosis, treatment outcomes and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 41:3573-3581
156. Mau W, Listing J, Huscher D et al. (2005) Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 32:721-728
157. Mcbeth J, Tomenson B, Chew-Graham CA et al. (2015) Common and unique associated factors for medically unexplained chronic widespread pain and chronic fatigue. *J Psychosom Res* 79:484-491
158. McGonagle D, Thomas RC, Schett G (2014) Spondyloarthritis: may the force be with you? *Ann Rheum Dis* 73:321-323
159. Mehlaue (2015) Bechterew-Kyphose. In: Wikipedia, Wikipedia
160. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM et al. (2017) Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 19:164
161. Moltó A, Etcheto A, Van Der Heijde D et al. (2016) Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 75:1016-1023
162. Montilla C, Del Pino-Montes J, Collantes-Estevez E et al. (2012) Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: comparison with early-onset disease. *J Rheumatol* 39:1008-1012
163. Moock J (2008) Präferenzbasierte Lebensqualitätsmessung: Der EQ-5D Fragebogen. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 18:245-249
164. Moons P, Budts W, De Geest S (2006) Critique on the conceptualisation of quality of life: a review and evaluation of different conceptual approaches. *Int J Nurs Stud* 43:891-901
165. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. (2021) European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)* 57
166. Nakata K, Tsuji T, Vietri J et al. (2018) Work impairment, osteoarthritis, and health-related quality of life among employees in Japan. *Health Qual Life Outcomes* 16:64
167. Nas K, Yildirim K, Cevik R et al. (2010) Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 13:240-245
168. Navarro-Compán V, Sepriano A, Capelusnik D et al. (2025) Axial spondyloarthritis. *Lancet* 405:159-172
169. Nikiphorou E, Ramiro S, Van Der Heijde D et al. (2018) Association of Comorbidities in Spondyloarthritis With Poor Function, Work Disability, and Quality of Life: Results From the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:1257-1262

170. Nils K (2004) RheumaDok. In:
171. O'dwyer T, O'shea F, Wilson F (2016) Decreased health-related physical fitness in adults with ankylosing spondylitis: a cross-sectional controlled study. *Physiotherapy* 102:202-209
172. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O et al. (2021) Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol* 21:468
173. Olivieri I, D'angelo S, Padula A et al. (2013) Spondyloarthritis with onset after age 45. *Curr Rheumatol Rep* 15:374
174. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M et al. (2021) Do Obesity and Overweight Influence Disease Activity Measures in Axial Spondyloarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 73:1815-1825
175. Palla I, Trieste L, Tani C et al. (2012) A systematic literature review of the economic impact of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 30:S136-141
176. Park JE, Choi R (2022) Factors Related to Depression and Mental Health That Affect the Quality of Life of the Elderly. *J Environ Public Health* 2022:7764745
177. Pavy S, Brophy S, Calin A (2005) Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol* 32:80-85
178. Pedersen SS, Holkamp PG, Caliskan K et al. (2006) Type D personality is associated with impaired health-related quality of life 7 years following heart transplantation. *J Psychosom Res* 61:791-795
179. Peeters MCM, Dirven L, Koekkoek JaF et al. (2020) Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. *J Neurooncol* 146:293-301
180. Perez-Alamino R, Maldonado-Ficco H, Moltó A et al. (2025) Trends to shorter diagnostic delay in spondyloarthritis patients during the last decades and association with clinical presentation: data from ASAS-COMOSPA study. *RMD Open* 11
181. Perrotta FM, Musto A, Lubrano E (2019) New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther* 6:479-486
182. Pfennig A, Bschor T, Falkai P et al. (2013) The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current s3 guideline. *Dtsch Arztebl Int* 110:92-100
183. Pilgaard T, Hagelund L, Stalknecht SE et al. (2019) Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis - Results of a cross-sectional study. *PLoS One* 14:e0218831
184. Pinto AS, Farisogullari B, Machado PM (2022) Predictors of remission in people with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 56:152078
185. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. (2012) Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 64:1388-1398
186. Pope JE (2020) Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open* 6
187. Protopopov M, Sieper J, Haibel H et al. (2017) Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Res Ther* 19:240
188. Quinzanos I, Luong PT, Bobba S et al. (2015) Validation of disease activity and functional status questionnaires in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 33:146-152
189. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A et al. (2023) ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 82:19-34
190. Ramiro S, Van Tubergen A, Stolwijk C et al. (2015) Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis* 74:1218-1224
191. Reddy KN, Sabu N, Pandey N et al. (2022) Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *Eur J Rheumatol* 9:8-13
192. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F et al. (2020) The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther* 22:210

193. Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J et al. (2018) Determinants of psychological well-being in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Annals of the Rheumatic Diseases* 77:1017-1024
194. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X et al. (2017) Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 3:e000397
195. Renz-Polster H, Scheibenbogen C (2022) [Post-COVID syndrome with fatigue and exercise intolerance: myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome]. *Inn Med (Heidelb)* 63:830-839
196. Reveille JD, Sims AM, Danoy P et al. (2010) Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 42:123-127
197. Rezus E, Cardoneanu A, Macovei L et al. (2016) The Link Between Quality of Life and Economic Issues in Ankylosing Spondylitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 120:777-781
198. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD et al. (2013) Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 72:162-164
199. Rohde G, Berg KH, Prøven A et al. (2017) The relationship between demographic- and disease-related variables and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 18:328
200. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ et al. (2017) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr* 5:121
201. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J (2009) [ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis]. *Z Rheumatol* 68:591-593
202. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. (2009) The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 60:717-727
203. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 68:770-776
204. Rudwaleit M, Metter A, Listing J et al. (2006) Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 54:569-578
205. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA et al. (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63:535-543
206. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al. (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70:25-31
207. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68:777-783
208. Ruof J, Sangha O, Stucki G (1999) [Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI)]. *Z Rheumatol* 58:218-225
209. Ruta S, Gutierrez M, Pena C et al. (2011) Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study. *J Clin Rheumatol* 17:18-22
210. Sakellariou GT, Anastasilakis AD, Kenanidis E et al. (2015) The effect of smoking on clinical and radiographic variables, and acute phase reactants in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 35:2109-2114
211. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S et al. (2009) The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 7:25

- 212. Sanders P, Korf J (2008) Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: an overview. *World J Biol Psychiatry* 9:165-171
- 213. Schneeberger EE, Marengo MF, Dal Pra F et al. (2015) Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 34:497-501
- 214. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M et al. (2020) Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry* 7:801-812
- 215. Schwarting A (2018) Von ADAPThera zu Rheuma-VOR: Konzept der koordinierten Kooperation zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität. *Aktuelle Rheumatologie* 43:406-409
- 216. Schwarting A, Dreher M, Assmann G et al. (2019) [Experiences and results from Rheuma-VOR]. *Z Rheumatol* 78:743-752
- 217. Schwarting A, Pfeiff B, Amberger C et al. (2016) Das landesweite Netzwerk ADAPThera. *Zeitschrift für Rheumatologie* 75:999-1005
- 218. Schwarting A, Pfeiff B, Amberger C et al. (2016) [The regional network ADAPThera : Rheumatology care through coordinated cooperation: comprehensive, trans-sectoral, covering all health insurance. Initial results]. *Z Rheumatol* 75:999-1005
- 219. Sepriano A, Landewé R, Van Der Heijde D et al. (2016) Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis* 75:1034-1042
- 220. Shah SA, Khaliq T, Saleem S (2024) Fatigue Assessment Using FACIT-F Scale in Spondyloarthropathy Patients and its Correlation with BASDAI and BASFI Scores. *J Coll Physicians Surg Pak* 34:63-67
- 221. Sheffler JL, Schmiede SJ, Sussman J et al. (2021) A longitudinal analysis of the relationships between depression, fatigue, and pain in patients with heart failure. *Aging Ment Health* 25:2272-2278
- 222. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D et al. (2016) Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 75:1438-1443
- 223. Sieper J, Van Der Heijde D (2013) Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 65:543-551
- 224. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R et al. (2009) New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 68:784-788
- 225. Smith JA, Colbert RA (2014) Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol* 66:231-241
- 226. Solmaz D, Akar S, Soysal O et al. (2014) Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 33:1475-1479
- 227. Sørensen J, Hetland ML (2015) Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 74:e12
- 228. Soziales BFaU (2025) Das Jahr 2024 endet mit einer Beschäftigung auf Rekordniveau und steigender Arbeitslosigkeit. In, [bmas.de](https://www.bmas.de)
- 229. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999) 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* 282:1737-1744
- 230. Spoorenberg A, Van Der Heijde D, De Klerk E et al. (1999) Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 26:980-984
- 231. Staquet M, Berzon R, Osoba D et al. (1996) Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Qual Life Res* 5:496-502

- 232. Stolwijk C, Van Onna M, Boonen A et al. (2016) Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1320-1331
- 233. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD et al. (2015) Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74:65-73
- 234. Struijs SY, De Jong PJ, Jeronimus BF et al. (2021) Psychological risk factors and the course of depression and anxiety disorders: A review of 15 years NESDA research. *J Affect Disord* 295:1347-1359
- 235. Tan S, Wang R, Ward MM (2015) Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 27:326-332
- 236. Tang H, Singh BSM, Fong W (2023) Prevalence and factors associated with fatigue in patients with axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract* 7:rkad084
- 237. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA (2016) Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 374:2563-2574
- 238. Taylor AL, Balakrishnan C, Calin A (1998) Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:1119-1125
- 239. Theilgaard-Mönch K, Ehlers LH (2024) Dose-reduction trials in oncology - aiming for less toxicity and better quality of life at lower costs. *Nat Rev Clin Oncol* 21:81-82
- 240. Tönnies T, Pohlabeln H, Eichler M et al. (2021) Relative and absolute socioeconomic inequality in smoking: time trends in Germany from 1995 to 2013. *Ann Epidemiol* 53:89-94.e82
- 241. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S et al. (2015) The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 84:167-176
- 242. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A et al. (2013) Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:1482-1489
- 243. Toussirot E (2010) Late-onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis: an update on clinical manifestations, differential diagnosis and pharmacological therapies. *Drugs Aging* 27:523-531
- 244. Toussirot É (2015) Diagnosis and Management of Late-Onset Spondyloarthritis: Implications of Treat-to-Target Recommendations. *Drugs Aging* 32:515-524
- 245. Tsang HHL, Wong CKH, Cheung PWH et al. (2021) Responsiveness of the EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) questionnaire in patients with spondyloarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 22:439
- 246. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP et al. (1999) Identification of depressed patient types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) survey. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol* 14:153-165
- 247. Van Der Heijde D, Lie E, Kvien TK et al. (2009) ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68:1811-1818
- 248. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76:978-991
- 249. Van Der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL et al. (2009) Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 11:R124
- 250. Van Der Linden MP, Le Cessie S, Raza K et al. (2010) Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 62:3537-3546
- 251. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27:361-368

- 252. Van Der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM et al. (1984) The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 27:241-249
- 253. Van Lunteren M, Ez-Zaitouni Z, De Koning A et al. (2018) In Early Axial Spondyloarthritis, Increasing Disease Activity Is Associated with Worsening of Health-related Quality of Life over Time. *J Rheumatol* 45:779-784
- 254. Van Onna M, Jurik AG, Van Der Heijde D et al. (2011) HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis* 70:1981-1985
- 255. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G et al. (2017) The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 46:569-583
- 256. Wallis D, Haroon N, Ayearst R et al. (2013) Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 40:2038-2041
- 257. Ward MM (2002) Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 29:1420-1425
- 258. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Jr. et al. (2005) Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 53:710-717
- 259. Wariaghli G, Allali F, Berrada K et al. (2012) Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index in the general population compared with ankylosing spondylitis patients in Morocco. *BMC Musculoskelet Disord* 13:40
- 260. Webers C, Ortolan A, Sepriano A et al. (2023) Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 82:130-141
- 261. Webster K, Cella D, Yost K (2003) The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 1:79
- 262. Wells KB, Stewart A, Hays RD et al. (1989) The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *Jama* 262:914-919
- 263. Westhoff G, Listing J, Zink A (2000) Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res* 13:11-22
- 264. White PD, Thomas JM, Amess J et al. (1998) Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry* 173:475-481
- 265. Who WHOQOL: Measuring Quality of Life. In: Tools and toolkits.
- 266. Wright GC, Kaine J, Deodhar A (2020) Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 50:687-694
- 267. Wu JJ, Penfold RB, Primates P et al. (2017) The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31:1168-1175
- 268. Wu SF (2014) Rapid Screening of Psychological Well-Being of Patients with Chronic Illness: Reliability and Validity Test on WHO-5 and PHQ-9 Scales. *Depress Res Treat* 2014:239490
- 269. Yellen SB, Cella DF, Webster K et al. (1997) Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 13:63-74
- 270. Žagar I, Delimar V, Čota S et al. (2021) The Impact of Disease Activity on Quality of Life, Fatigue, Functional Status and Physical Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Psychiatr Danub* 33:1278-1283

271. Zhang M, Liang Z, Tian L et al. (2025) Effects of Exercise Therapy in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Trials. *Arch Phys Med Rehabil* 106:113-123
272. Zhao S, Thong D, Miller N et al. (2018) The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 20:140
273. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ et al. (2021) Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)* 60:3189-3198
274. Zhao SS, Pittam B, Harrison NL et al. (2021) Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 60:1620-1628
275. Zhao SS, Radner H, Siebert S et al. (2019) Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)* 58:1746-1754
276. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E et al. (2017) Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016. *Zeitschrift für Rheumatologie* 76:195-207
277. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E et al. (2017) [Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology - Update 2016]. *Z Rheumatol* 76:195-207
278. Zochling J (2011) Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11:S47-58
279. Zurita Prada PA, Urrego Laurin CL, Guillén Astete CA et al. (2021) Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 40:1673-1686