

DISSERTATION

Evaluation von CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: eine prospektive multizentrische Querschnittsstudie

Evaluation of quick CRP-based disease activity scores of inflammatory-rheumatic diseases: a prospective multicentre cross-sectional study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Julia Schally

Erstbetreuer*in: PD Dr. med. Fabian Proft

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	8
1 Einleitung.....	11
1.1 Axiale Spondyloarthritis (axiale SpA)	11
1.2 Krankheitsaktivitätsscores bei der axialen SpA.....	12
1.3 Rheumatoide Arthritis (RA)	13
1.4 Krankheitsaktivitätsscores bei der RA.....	13
1.5 Psoriasis-Arthritis (PsA)	15
1.6 Krankheitsaktivitätsscores bei der PsA	15
1.7 Treat-to-Target (T2T)-Konzept.....	16
1.8 Fragestellungen und Ziele der Studie.....	17
2 Methodik.....	20
2.1 Studienpopulation.....	20
2.2 Studiendesign	20
2.3 CRP-Schnelltest.....	21
2.4 Berechnung der Krankheitsaktivitätsscores	23
2.5 Endpunkte der Studie.....	26
2.5.1 Endpunkte bei der axialen SpA	26
2.5.2 Endpunkte bei der RA	26
2.5.3 Endpunkte bei der PsA.....	27
2.6 Fallzahlplanung	27
2.7 Statistische Analysen	28
2.8 Finanzierung	29
3. Ergebnisse	30

3.1	Klinische und demographische Merkmale, medikamentöse Therapie.....	30
3.2	CRP-Schnelltest versus Routinelabor-CRP	36
3.3	ASDAS-CRP, ASDAS-Q und ASDAS-BSG (axiale SpA).....	39
3.4	SDAI, SDAI-Q und CDAI (RA).....	44
3.5	DAS28-CRP, DAS28-qCRP und DAS28-BSG (RA).....	47
3.6	DAPSA, Q-DAPSA und cDAPSA (PsA)	50
4.	Diskussion	55
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4.2	Interpretation der Ergebnisse und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	56
4.2.1	Interpretation der Ergebnisse des CRP-Schnelltests.....	56
4.2.2	Interpretation der Ergebnisse in der axialen SpA-Gruppe	59
4.2.3	Interpretation der Ergebnisse in der RA-Gruppe	61
4.2.4	Interpretation der Ergebnisse in der PsA-Gruppe.....	65
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	67
4.4	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	70
5.	Schlussfolgerungen	72
	Literaturverzeichnis	73
	Eidesstattliche Versicherung	85
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	86
	Druckexemplar(e) der Publikation(en)	89
	Lebenslauf.....	132
	Komplette Publikationsliste.....	133
	Danksagung	137

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der axialen SpA-Gruppe.....	31
Tabelle 2: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der RA-Gruppe.....	32
Tabelle 3: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der PsA-Gruppe	35
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen zwischen CRP-Schnelltest und Routinelabor-CRP für verschiedene CRP-Wertbereiche.....	37
Tabelle 5: ICC-Werte für unterschiedliche CRP-Messmethoden und Krankheitsaktivitätsscores	38
Tabelle 6: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) ASDAS-Q vs. ASDAS-CRP sowie B) ASDAS-CRP und ASDAS-BSG.	41
Tabelle 7: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) SDAI-Q vs. SDAI und B) SDAI vs. CDAI	45
Tabelle 8: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-qCRP und DAS28-CRP	49
Tabelle 9: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-BSG und DAS28-CRP	50
Tabelle 10: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) DAPSA vs. Q-DAPSA und B) DAPSA vs. cDAPSA	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bland-Altman-Plot für Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest für die gesamte Studienpopulation (n = 455).....	38
Abbildung 2: Bland-Altman-Plot für ASDAS-Q und ASDAS-CRP (n = 251).	42
Abbildung 3: Bland-Altman-Plot für ASDAS-BSG und ASDAS-CRP (n = 243).....	43
Abbildung 4: Bland-Altman-Plot für SDAI-Q und SDAI (n = 100).....	46
Abbildung 5: Bland-Altman-Plot für SDAI und CDAI (n = 100).	47
Abbildung 6: Bland-Altman-Plot für Q-DAPSA und DAPSA (n = 104).	53
Abbildung 7: Bland-Altman-Plot für cDAPSA und DAPSA (n = 104).	54

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-citrullinierte Protein-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASDAS-BSG	BSG-basierter ASDAS
ASDAS-CRP	ASDAS unter Verwendung des Routinelabor-CRP
ASDAS-Q	ASDAS unter Verwendung des CRP-Schnelltests
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASDAS	BASDAI-basierter ASDAS
bDMARDs	biologische DMARDs (biological DMARDs) = Biologika
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bspw.	Beispielsweise
CD	Cluster of Differentiation
CDAI	Clinical Disease Activity Index
cDAPSA	Clinical DAPSA
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	Konventionelle synthetische DMARDs (conventional synthetic DMARDs)
DAPSA	Disease Activity index for PSoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score von 28 Gelenken
DAS28-BSG	DAS28 berechnet mit BSG
DAS28-CRP	DAS28 berechnet mit Routinelabor-CRP
DAS28-qCRP	DAS28 berechnet mit CRP-Schnelltest
d.h.	Das heißt

DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARDs	Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (disease-modifying anti-rheumatic drugs)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GH	Patientenurteil zur allgemeinen Gesundheit (general health assessment)
Hb	Hämoglobin
HLA-B27	Humanes Leukozyten-Antigen B27
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (intraclass correlation coefficient)
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
MCP	Metakarpophalangealgelenk
MDA	Minimal Disease Activity
MRT	Magnetresonanztomographie
NPF	National Psoriasis Foundation
nr-axSpA	Nicht-radiographische / nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PGA	Globales Patientenurteil zur Krankheitsaktivität (patient global assessment of disease activity)
PhGA	Globales ärztliches Urteil zur Krankheitsaktivität (physician global assessment of disease activity)
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasis-Arthritis

Q-DAPSA	DAPSA berechnet mit CRP-Schnelltest
RA	Rheumatoide Arthritis
r-axSpA	Radiographische / röntgenologische axiale Spondyloarthritis
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RF	Rheumafaktor
SASDAS	Vereinfachte Version des ASDAS (simplified version of ASDAS)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SDAI-Q	Simplified Disease Activity Index unter Verwendung des CRP-Schnelltests
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count)
SpA	Spondyloarthritis
tsDMARDs	Zielgerichtete synthetische DMARDs (targeted synthetic DMARDs)
T2T	Treat-to-Target
TC	Tight control
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count)
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala

Zusammenfassung

Hintergrund / Ziele: Das Treat-to-Target(T2T)-Konzept in der Rheumatologie beschreibt die regelmäßige Bestimmung der Krankheitsaktivität mit validierten Scores und nachfolgende Anpassung der Therapie mit dem Ziel, eine Remission (oder alternativ niedrige Krankheitsaktivität) zu erreichen. Viele Krankheitsaktivitätsscores enthalten das C-reaktive Protein (CRP), dessen Bestimmung mittels Routinelabor mehrere Stunden benötigt, was die Umsetzung des T2T-Konzeptes im klinischen Alltag erschwert.

In dieser prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie wurden Krankheitsaktivitätsscores auf Basis eines CRP-Schnelltests bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis (SpA), rheumatoider Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) erhoben und mit Scores auf Basis des Routinelabor-CRP verglichen.

Methodik: Folgende Scores wurden berechnet: In der axialen SpA-Gruppe der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score mit Routinelabor-CRP (ASDAS-CRP), ASDAS mit CRP-Schnelltest (ASDAS-Q) und ASDAS mit Blutsenkungsgeschwindigkeit (ASDAS-BSG); in der RA-Gruppe der Simplified Disease Activity Index (SDAI), SDAI mit CRP-Schnelltest (SDAI-Q), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score von 28 Gelenken mit Routinelabor-CRP (DAS28-CRP), DAS28 mit CRP-Schnelltest (DAS28-qCRP) und DAS28-BSG; in der PsA-Gruppe der Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), DAPSA mit CRP-Schnelltest (Q-DAPSA) und clinical DAPSA (cDAPSA). Die Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien wurde mit Kreuztabellen und dem gewichteten Cohen's Kappa untersucht. Die Übereinstimmung der Zahlenwerte der einzelnen Krankheitsaktivitätsscores und des Routinelabor-CRP vs. CRP-Schnelltests wurde mit Bland-Altman-Plots und dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) untersucht.

Ergebnisse: In die statistische Auswertung konnten insgesamt 455 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden (axiale SpA: 251; RA: 100; PsA: 104).

ASDAS-Q und ASDAS-CRP zeigten dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie in 242 von 251 (96,4%) Fällen. ASDAS-BSG und ASDAS-CRP zeigten identische Krankheitsaktivitätskategorien in 180 von 243 (74,1%) Fällen.

SDAI-Q und SDAI zeigten bei allen Studienteilnehmenden eine identische Krankheitsaktivitätskategorie. Übereinstimmende Krankheitsaktivitätskategorien zwischen CDAI und SDAI waren bei 93 von 100 (93,0%) Teilnehmenden vorhanden.

Mit Q-DAPSA und DAPSA ergab sich dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie bei 102 von 104 (98,1%) Teilnehmenden. cDAPSA und DAPSA zeigten identische Krankheitsaktivitätskategorien bei 97 von 104 (93,3%) Teilnehmenden.

Schlussfolgerungen: Die CRP-Schnelltest-basierten Scores für axiale SpA, RA und PsA zeigten eine sehr gute bis absolute Übereinstimmung mit den Scores auf Basis des Routinelabor-CRP in Bezug auf die Krankheitsaktivitätskategorien. Durch ihre schnelle Verfügbarkeit können CRP-Schnelltest-basierte Scores daher die Umsetzung des T2T-Konzeptes bei der axialen SpA, RA und PsA erleichtern.

Abstract

Background / objectives: The treat-to-target(T2T) concept in rheumatology describes regular assessments of disease activity with validated scores and subsequent modifications of therapy, aiming to achieve remission (or alternatively low disease activity). Many disease activity scores involve the C-reactive protein (CRP) and it takes several hours to determine CRP in routine laboratory, which complicates the implementation of the T2T concept in clinical routine.

This prospective, multicentre cross-sectional study compares disease activity scores based on a quick quantitative CRP assay with scores based on routine laboratory CRP in patients with axial spondyloarthritis (SpA), rheumatoid arthritis (RA) and psoriasis arthritis (PsA).

Methods: The following scores were calculated:

In the axial SpA group the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with routine laboratory CRP (ASDAS-CRP), ASDAS with quick quantitative CRP (ASDAS-Q) and ASDAS with erythrocyte sedimentation rate (ASDAS-ESR); in the RA group the Simplified Disease Activity Index (SDAI), SDAI with quick quantitative CRP (SDAI-Q), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score of 28 joints with routine laboratory CRP (DAS28-CRP), DAS28 with quick quantitative CRP (DAS28-qCRP) and DAS28-ESR; in the PsA group the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA), DAPSA with quick quantitative CRP (Q-DAPSA) and clinical DAPSA (cDAPSA).

The agreement of disease activity categories was investigated with cross tabulations and weighted Cohen's kappa. The agreement of numerical values of the disease activity

scores and routine laboratory CRP vs. quick quantitative CRP was analysed using Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: In total, 455 patients could be included in the statistical analysis (axial SpA: 251; RA: 100; PsA: 104).

ASDAS-Q and ASDAS-CRP showed identical disease activity categories in 242 of 251 (96.4%) patients. ASDAS-ESR and ASDAS-CRP showed identical disease activity categories in 180 of 243 (74.1%) patients.

SDAI-Q and SDAI showed identical disease activity categories in all study participants. Identical disease activity categories between CDAI and SDAI occurred in 93 of 100 (93.0%) participants.

With Q-DAPSA and DAPSA identical disease activity categories were seen in 102 of 104 (98.1%) participants. cDAPSA and DAPSA showed identical disease activity categories in 97 of 104 (93.3%) participants.

Conclusions: The quick quantitative CRP based scores for axial SpA, RA and PsA showed very good to absolute agreement with scores based on routine laboratory CRP regarding disease activity categories. Due to their fast availability, quick quantitative CRP based scores can ease the implementation of the T2T concept in axial SpA, RA and PsA.

1 Einleitung

1.1 Axiale Spondyloarthritis (axiale SpA)

Die axiale SpA stellt eine chronische Autoimmunerkrankung mit entzündlicher Beteiligung der Iliosakralgelenke und / oder der Wirbelsäule dar. Obwohl die axiale Beteiligung klinisch im Vordergrund steht, kann es auch zu peripheren Manifestationen kommen. Die häufigsten peripheren Manifestationen sind Arthritis (Gelenkentzündung) und Enthesitis (Entzündung der Ansatzstelle von Sehnen, Ligamenten oder Gelenkkapselgewebe am Knochen) (1, 2). Die Daktylitis (Schwellung eines Fingers oder einer Zehe durch Synovitis, Tenosynovitis und Enthesitis) ist eine seltenere periphere Manifestation bei der axialen SpA (1, 3, 4). Zu den extraartikulären Manifestationen der axialen SpA zählen Uveitis, Psoriasis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (4).

Patientinnen und Patienten mit axialer SpA präsentieren sich häufig mit chronischen Rückenschmerzen, die überwiegend im Bereich des Beckens und unteren Rückens lokalisiert sind, aber jeder Bereich der Wirbelsäule kann betroffen sein. Typisch für die axiale SpA sind entzündliche Rückenschmerzen (1). Merkmale für entzündlichen Rückenschmerz sind (mit geringfügigen Abweichungen je nach verwendeten Klassifikationskriterien): Alter bei Beginn der Rückenschmerzen < 40 Jahre, schleichender Beginn, Dauer \geq drei Monate, Morgensteifigkeit > 30 Minuten, nächtliche Rückenschmerzen, wechselseitige Schmerzen im Gesäß und Besserung der Rückenschmerzen durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe (5, 6, 7).

Das Humane Leukozyten-Antigen B27 (HLA-B27) zeigt eine enge Assoziation zur axialen SpA (8), womit die Bestimmung des HLA-B27-Status bei der Diagnosestellung hilfreich sein kann (9, 10).

Gemäß der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-Klassifikationskriterien kann die axiale SpA in die radiographische axiale SpA (r-axSpA, auch als ankylosierende Spondylitis (AS) bezeichnet) und nicht-radiographische axiale SpA (nr-axSpA) unterteilt werden. Bei der r-axSpA liegt eine definitive radiographische Sakroiliitis entsprechend der modifizierten New York-Kriterien vor, während diese bei der nr-axSpA fehlt (11, 12, 13).

1.2 Krankheitsaktivitätsscores bei der axialen SpA

Nachdem die Diagnose der axialen SpA gestellt wurde, nimmt die regelmäßige Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels validierter Scores einen zentralen Stellenwert in der rheumatologischen Versorgung ein.

Der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) stellt einen rein klinischen Score dar, der im Jahr 1994 erstmalig beschrieben wurde. Er setzt sich aus dem Patientenurteil zu Müdigkeit / Erschöpfung, Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte, Schmerzen oder Schwellungen in peripheren Gelenken, berührungs- oder druckempfindlichen Körperstellen sowie Ausprägung und Dauer der Morgensteifigkeit zusammen, jeweils erhoben auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 - 10 cm in der englischen Originalversion bzw. auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 - 10 in der deutschen Version (14, 15). Mittlerweile wird die Erhebung der Patientenangaben mithilfe einer NRS bei der axialen SpA bevorzugt (16, 17).

Der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) enthält neben Patientenangaben [Rückenschmerzen insgesamt, Dauer der Morgensteifigkeit, Schmerzen / Schwellungen in peripheren Gelenken und globales Patientenurteil zur Krankheitsaktivität (PGA, patient global assessment of disease activity)] zusätzlich einen Akute-Phase-Parameter, entweder das C-reaktive Protein (CRP) oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die Berechnung des ASDAS mit CRP (ASDAS-CRP) wird bevorzugt und der BSG-basierte ASDAS (ASDAS-BSG) kann als Alternative eingesetzt werden, wenn kein CRP-Wert verfügbar ist, wobei beide ASDAS-Versionen nicht gegenseitig austauschbar sind. Die Formel zur ASDAS-Berechnung gewichtet die enthaltenen Items (18). Nach der Einführung und Validierung des ASDAS (18, 19) wurden ASDAS-Grenzwerte für Krankheitsaktivitätsstadien, Verbesserungsscores (20) und für klinisch relevante Verschlechterung entwickelt (21), wobei die Nomenklatur der Krankheitsaktivitätsstadien im Jahr 2018 geringfügig verändert wurde (22).

Aktuelle Empfehlungen rheumatologischer Fachgruppen zeigen eine deutliche Präferenz für den ASDAS gegenüber dem BASDAI zur Krankheitsaktivitäts-Beurteilung bei der axialen SpA (16, 23), unter anderem weil der zeitlich-gemittelte ASDAS-CRP im Gegensatz zum BASDAI eine signifikante Assoziation mit der radiographischen Progression in der Wirbelsäule zeigen konnte (24).

1.3 Rheumatoide Arthritis (RA)

Bei der RA handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Gelenke, die aber auch extraartikuläre Manifestationen wie Rheumaknoten, Lungenbeteiligung oder Vaskulitis aufweisen kann. Typische Symptome sind geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke sowie Morgensteifigkeit in den Gelenken (25).

Typischerweise präsentiert sich die RA als symmetrische Polyarthritis mit Betonung der kleinen Gelenke im Hand- und Fußbereich; häufig betroffen sind die Metakarpophalangealgelenke (MCP), proximale Interphalangealgelenke (PIP) und Handgelenke, wobei die distalen Interphalangealgelenke (DIP) in der Regel ausgespart bleiben. Auch größere Gelenke wie Knie, Schulter oder Ellenbogen sind häufige Manifestationsstellen (26).

Die Bestimmung von Autoantikörpern wie dem Rheumafaktor (RF) und anti-citrullinierten Protein-Antikörpern (ACPA) kann hilfreich für die Diagnosestellung und Klassifikation der RA sein (27, 28).

Bei anhaltender Erkrankungsaktivität kommt es zur progredienten Schädigung von Gelenken (29, 30) und es zeigte sich ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei RA-Patientinnen und -Patienten mit fortbestehend hoher Krankheitsaktivität (31), weshalb die regelmäßige Kontrolle der Krankheitsaktivität einen hohen Stellenwert besitzt (32).

1.4 Krankheitsaktivitätsscores bei der RA

Für die regelmäßige Krankheitsaktivitäts-Beurteilung bei der RA werden vom American College of Rheumatology (ACR, einer rheumatologischen Fachgesellschaft) unter anderem der Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS28), der Simplified Disease Activity Index (SDAI) und der Clinical Disease Activity Index (CDAI) bevorzugt (33).

Der DAS28 wurde im Jahr 1995 eingeführt und wird anhand einer komplexen Formel aus der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC, tender joint count; aus 28 Gelenken) und geschwollener Gelenke (SJC, swollen joint count; aus 28 Gelenken), dem Patientenurteil zur allgemeinen Gesundheit (GH, general health assessment) auf einer VAS (0 – 100 mm) und der BSG berechnet (34, 35, 36).

Um die Krankheitsaktivität mit dem DAS28 klassifizieren zu können, wurden Grenzwerte für Krankheitsaktivitätskategorien publiziert (37, 38).

Später wurde eine Variante des DAS28 mit dem CRP als Akute-Phase-Parameter (DAS28-CRP) eingeführt (39).

Diverse Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass der DAS28-CRP tendenziell niedrigere Zahlenwerte als der ursprüngliche BSG-basierte DAS28 liefert, wodurch die Krankheitsaktivität mit dem DAS28-CRP im Vergleich zum DAS28-BSG unterschätzt wird, wenn dieselben Grenzwerte für Krankheitsaktivitätskategorien verwendet werden (40, 41, 42, 43).

Um die Abweichung der DAS28-CRP-Werte auch in der Krankheitsaktivitäts-Klassifikation zu berücksichtigen, wurden unter anderem von Fleischmann et al. modifizierte Grenzwerte für Krankheitsaktivitätskategorien nach DAS28-CRP entwickelt (43, 44).

Im Jahr 2003 wurde der SDAI publiziert, der aus der Summe von fünf Parametern berechnet wird: TJC und SJC (jeweils aus 28 Gelenken), PGA und globales ärztliches Urteil zur Krankheitsaktivität (PhGA, physician global assessment of disease activity) (jeweils erhoben auf einer VAS von 0 – 10 cm) sowie dem CRP-Wert (in mg/dL) (45). Eine Abwandlung des SDAI für den klinischen Alltag ohne Akute-Phase-Parameter stellt der CDAI dar, der wie der SDAI berechnet wird, aber keinen CRP-Wert enthält (46). Zur Klassifikation der Krankheitsaktivität wurden separate Krankheitsaktivitätskategorien für den SDAI (47) und den CDAI (36) entwickelt.

Es stellte sich heraus, dass die Remissionsdefinition für den DAS28 weniger stringent war als jene für den SDAI: Obwohl in einer Studie von Aletaha et al. ein niedrigerer Remissions-Grenzwert für den DAS28-BSG verwendet wurde als ursprünglich festgelegt (2,4 statt 2,6), waren in einer Remission nach DAS28-BSG bis zu 12 geschwollene und bis zu 4 druckschmerzhaft Gelenke vorhanden, während bei einer Remission nach SDAI (= SDAI \leq 3,3) maximal 2 geschwollene und 1 druckschmerzhaftes Gelenk vorlagen. Zudem waren in einer Remission nach DAS28-BSG deutlich höhere Werte für PGA und PhGA im Vergleich zur SDAI-Remission möglich (47).

Von ACR und European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) wurden daher zwei Möglichkeiten für die Remissionsdefinition in klinischen Studien an RA-Patientinnen und -Patienten festgelegt: 1) eine Index-basierte Definition mit Remission nach SDAI (d.h. ein SDAI-Wert \leq 3,3) und 2) eine Boolean-basierte Definition mit SJC, TJC und CRP (in mg/dL) alle jeweils \leq 1 und PGA (auf einer 0 – 10 Punkte oder 0 – 10 cm

Skala) ≤ 2 . Für die Beurteilung einer Remission in der klinischen Praxis können auch die Boolean-basierten Kriterien ohne CRP-Wert oder der CDAI benutzt werden (48, 49).

1.5 Psoriasis-Arthritis (PsA)

Die PsA stellt eine multifaktoriell bedingte, immunvermittelte Systemerkrankung mit klinisch heterogener Präsentation dar (50, 51, 52). Unter den Psoriasis-Patientinnen und -Patienten in Europa und Nordamerika haben etwa 20 – 30% eine PsA (53, 54), wobei die PsA in der Mehrheit der Fälle erst im Erkrankungsverlauf der Psoriasis oder zeitgleich zur Psoriasis auftritt und nur bei vergleichsweise wenigen Patientinnen und Patienten die PsA-Diagnose zuerst erfolgt (55).

Schon 1973 unterteilten Moll und Wright die PsA – bedingt durch die vielschichtige Klinik – in fünf klinische Untergruppen: 1) Asymmetrische Oligoarthritis (oder Monoarthritis), 2) symmetrische Polyarthritis, 3) vorwiegende Beteiligung der DIP-Gelenke, 4) vorwiegend axiale Beteiligung und 5) Arthritis mutilans (56). Es kann aber auch Überlappungen der einzelnen Unterformen geben (z.B. Polyarthritis und axiale Beteiligung) und die klinische Ausprägung der Arthritis verändert sich bei vielen Patientinnen und Patienten im Laufe der Zeit (z.B. Übergang der Polyarthritis in Oligoarthritis bei erfolgreicher Therapie) (57, 58).

Enthesitis und Daktylitis stellen häufige klinische Merkmale bei der PsA dar (59). In einer Metaanalyse zeigte sich eine durchschnittliche Prävalenz von 30% für die Enthesitis und von 25% für die Daktylitis bei PsA-Patientinnen und -Patienten (60).

Zu den extraartikulären Manifestationen der PsA zählen die Uveitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (59).

1.6 Krankheitsaktivitätsscores bei der PsA

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene Krankheitsaktivitätsscores für die PsA publiziert, die jeweils unterschiedliche klinische Domänen der PsA erfassen (61). Aktuell gibt es jedoch keinen Konsensus darüber, ob die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei der PsA mit einem multidimensionalen Score, der verschiedene Domänen umfasst, oder mit unidimensionalen Scores für jede einzelne Domäne erfolgen sollte (17).

Von offiziellen Experten-Empfehlungen wird neben den Minimal Disease Activity (MDA)-Kriterien, die einen bestimmten Status an minimaler Krankheitsaktivität der PsA definieren (62), der Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) als kontinuierlicher Score zur Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei PsA-Patientinnen und -Patienten vorgeschlagen (17).

Der DAPSA wird als Summe aus SJC (aus 66 Gelenken), TJC (aus 68 Gelenken), CRP (in mg/dL), PGA (auf einer VAS in cm) und dem Patientenurteil zu Schmerzen (auf einer VAS in cm) berechnet (63, 64, 65). Der DAPSA stellt einen unidimensionalen Score dar, da er hauptsächlich die periphere Gelenkbeteiligung erfasst (17, 66). Daneben existiert auch eine Version des DAPSA ohne CRP, der clinical DAPSA (cDAPSA) (64, 66). Zudem wurden auch Krankheitsaktivitätskategorien mit geringfügig verschiedenen Grenzwerten für den DAPSA und cDAPSA entwickelt (66).

1.7 Treat-to-Target (T2T)-Konzept

Das T2T-Konzept in der Rheumatologie beschreibt die regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität mit validierten Scores und entsprechende Anpassungen der Therapie mit dem Ziel, eine Remission / inaktive Erkrankung zu erzielen. Niedrige / minimale Krankheitsaktivität kann hierbei ein alternatives Therapieziel sein, wenn Remission nicht erreichbar erscheint. Wenn das festgelegte Therapieziel nicht erreicht wird, soll eine Änderung der Therapie erfolgen. Sobald das Therapieziel erreicht wurde, sollte es im weiteren Krankheitsverlauf aufrechterhalten werden (17, 32, 67).

Bei der RA konnten bereits mehrere randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) bessere Outcomes bei Anwendung einer T2T-Strategie gegenüber einer routinemäßigen Versorgung nachweisen (68, 69, 70). Daher wird in den aktuellen EULAR-Therapieempfehlungen klar zur Durchführung eines T2T-Konzeptes bei RA-Patientinnen und -Patienten geraten (71).

Bei der PsA wurde bisher nur ein RCT durchgeführt, das eine T2T-Strategie mit einer standardmäßigen Versorgung verglichen hat. Hier zeigte die T2T-Strategie in mehreren Endpunkten Überlegenheit gegenüber der standardmäßigen Versorgung (72). Auch bei der PsA wird deshalb in den aktuellen Therapieempfehlungen der EULAR die Durchführung eines T2T-Konzeptes befürwortet (73).

Für die axiale SpA wurde bis dato ebenfalls nur ein RCT zur Anwendung einer „tight control“ (TC)/T2T-Strategie versus standardmäßiger Versorgung publiziert. Die TC/T2T-Gruppe schnitt bezüglich des primären Endpunktes (Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit $\geq 30\%$ iger Verbesserung des ASAS-Health Index nach einem Jahr) nicht signifikant besser als die Gruppe mit standardmäßiger Versorgung ab. Jedoch zeigte der TC/T2T-Arm in einigen sekundären Endpunkten ein signifikant besseres Ergebnis und ein ähnliches Sicherheitsprofil trotz signifikant höherer Biologika-Verschreibungsrate im TC/T2T-Arm. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass eine TC/T2T-Strategie bei der axialen SpA von Nutzen sein könnte, aber weitere Studien notwendig sind, um die Wirksamkeit von TC/T2T bei der axialen SpA zu beurteilen (74). Deshalb sollte laut aktuellen ASAS-EULAR-Management-Empfehlungen zur axialen SpA ein vorher festgelegtes Therapieziel als Orientierungshilfe dienen, aber entsprechende Therapieintensivierungen nur dann erfolgen, wenn laut Ärztin / Arzt und Patientin / Patient tatsächlich noch eine entzündliche Restaktivität besteht (23).

1.8 Fragestellungen und Ziele der Studie

Viele der oben genannten, zur Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei axialer SpA, RA und PsA empfohlenen Scores enthalten das CRP als objektiven Akute-Phase-Parameter (AS-DAS-CRP (18), SDAI (45), DAS28-CRP (39) und DAPSA (63, 64)). Die Bestimmung des CRP-Wertes in der klinischen Routine benötigt aber mehrere Stunden bis Tage (75), weshalb zum Zeitpunkt des rheumatologischen Ambulanztermins häufig kein aktueller CRP-Wert verfügbar ist. Dies macht die regelmäßige Erhebung von CRP-enthaltenden Krankheitsaktivitätsscores im klinischen Alltag wenig praktikabel und gefährdet im weiteren Sinne auch die konsequente Anwendung des T2T-Konzeptes. Zudem wird durch die Wartezeit auf das Routinelabor-CRP auch die Durchführung von Studien zur weiteren Wirksamkeits-Erforschung des T2T-Konzeptes erschwert, wenn das Therapieziel anhand eines CRP-basierten Krankheitsaktivitätsscores festgelegt wurde.

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Evaluation von unterschiedlichen Krankheitsaktivitätsscores auf Basis eines quantitativen CRP-Schnelltests in einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie bei axialer SpA (75), RA (76) und PsA (77).

Der für diesen Zweck verwendete quantitative CRP-Schnelltest (QuikRead go wrCRP+Hb) wurde durch die herstellende Firma vorab validiert (78), liefert innerhalb weniger Minuten nach der Blutentnahme ein Ergebnis (75, 76, 77) und ist einfach durchführbar.

In einer monozentrischen Querschnittsstudie wurde als Pilotprojekt an 50 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA bereits ein CRP-Schnelltest-basierter ASDAS (ASDAS-Q) evaluiert, der in 94% der Patientinnen und Patienten dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie wie der konventionelle ASDAS-CRP ergab (79).

Im Rahmen dieser prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie wurden konkret die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

- **In der gesamten Studienpopulation von Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA** wurde untersucht: Wie valide sind die Ergebnisse des CRP-Schnelltests im Vergleich zum konventionell im Routinelabor bestimmten CRP bei Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA?
- **Bei der axialen SpA** wurde analysiert, wie gut die Übereinstimmung des ASDAS-Q mit dem ASDAS-CRP in einer größeren Studienpopulation im Vergleich zur Vorstudie ist, sowohl bei Patientinnen und Patienten mit neuer als auch bekannter Diagnose einer axialen SpA. Zudem wurde die Übereinstimmung von ASDAS-CRP und ASDAS-BSG in dieser Studienpopulation überprüft (75).
- **Bei der RA** wurde im Rahmen eines Pilotprojektes bei Patientinnen und Patienten mit früher als auch langjähriger RA die Performance eines CRP-Schnelltest-basierten SDAI (SDAI-Q) im Vergleich zum konventionellen SDAI untersucht. Außerdem wurde die Übereinstimmung zwischen SDAI und CDAI analysiert. Des Weiteren wurde die Übereinstimmung zwischen einem CRP-Schnelltest-basierten DAS28 (DAS28-qCRP) und dem konventionellen DAS28-CRP evaluiert sowie der DAS28-CRP mit dem DAS28-BSG verglichen (76).
- **Bei der PsA** wurde im Rahmen eines Pilotprojektes ein CRP-Schnelltest-basierter DAPSA (Q-DAPSA) mit dem DAPSA auf Basis des Routinelabor-CRP verglichen, bei langjähriger PsA sowie neu bzw. kürzlich diagnostizierter PsA. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung zwischen cDAPSA und DAPSA analysiert (77).

Als Hypothese wurde angenommen, dass die CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores in der Mehrheit der Fälle (> 90%) dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie liefern werden wie die entsprechenden Scores auf Basis von konventionellen CRP-Messungen.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung aller Patientinnen und Patienten erfolgte zwischen Januar 2020 und Oktober 2020 an insgesamt fünf rheumatologischen Zentren in Berlin, Deutschland. Zu den rekrutierenden Zentren zählten zwei Standorte der Universitätsklinik Charité sowie drei ambulante rheumatologische Praxen (75, 76, 77). Initial erfolgte die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten nur am Zentrum der Studienkoordination (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin), ab April 2020 wurde die Rekrutierung sukzessive auf die weiteren Standorte ausgeweitet.

Teilnahmeberechtigt waren alle volljährigen Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre), die die klinische Diagnose einer axialen SpA, RA oder PsA hatten und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme abgegeben hatten. Eine vorher bekannte klinisch relevante Anämie (Hämoglobin (Hb)-Konzentration < 10 g/dL) oder Zeichen einer akuten Infektion stellten Ausschlusskriterien dar (75, 76, 77). Es konnten sowohl neu diagnostizierte als auch bekannte Patientinnen und Patienten im Rahmen von Kontrolluntersuchungen eingeschlossen werden. Die zusätzliche Teilnahme an anderen Studien war erlaubt.

Vor Beginn der Patientenrekrutierung wurde die Studiendurchführung am 22.01.2020 durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA4/208/19) genehmigt. Vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Maßnahmen wurde von allen Patientinnen und Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (75, 76, 77).

Bei der Studiendurchführung wurden die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (80) sowie der guten klinischen Praxis (81) befolgt (75, 76, 77).

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, multizentrische Querschnittsstudie (75, 76, 77).

Die Mitarbeitenden jedes externen Zentrums wurden im Vorfeld in Studienablauf, Datenerhebung, korrektes Ausfüllen der Fragebögen und insbesondere in die Durchführung des CRP-Schnelltests eingewiesen. Dabei wurde auch auf potenzielle Fehlerquellen bei

der Testdurchführung und die erforderliche Durchführung einer wöchentlichen Qualitätskontrolle des CRP-Schnelltest-Geräts hingewiesen.

Bei allen teilnehmenden Personen erfolgte eine strukturierte rheumatologische Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung (75, 76). Zudem wurde die aktuelle immunsuppressive Medikation erfasst. Zusätzlich wurden bei den einzelnen rheumatologischen Erkrankungsgruppen entsprechende klinische Daten für die Berechnung der spezifischen Krankheitsaktivitätsscores erhoben:

- Axiale SpA: BASDAI-Fragebogen (15) und PGA auf einer NRS von 0-10 Punkten (75)
- RA: PGA und PhGA (jeweils erhoben auf einer VAS von 0-10 cm) sowie TJC und SJC (76)
- PsA: PGA und Patientenurteil zu Gelenkschmerzen (jeweils erhoben auf einer VAS von 0-10 cm) sowie TJC und SJC (77)

Im Rahmen der routinemäßigen Laborwert-Kontrolle wurde eine venöse Blutentnahme mit Bestimmung des Routinelabor-CRP (mg/L) und der BSG (mm/h) durchgeführt; für die Studienteilnahme wurde zusätzlich ein CRP-Schnelltest (mg/L) durchgeführt.

Die Bestimmung des Routinelabor-CRP erfolgte durch das Zentrallabor des jeweiligen Zentrums oder bei Teilnehmenden an anderen Studien durch das zugehörige Studienlabor.

Der CRP-Schnelltest und die BSG-Messung wurden vor Ort im Studienzentrum durchgeführt (75, 76, 77).

2.3 CRP-Schnelltest

Der CRP-Schnelltest wurde mit dem „QuikRead go Instrument“ (Aidian Oy, Espoo, Finnland, Software-Versionen 7.5.1 und 7.6.2) und den Testkits „QuikRead go wrCRP+Hb“ (Aidian Oy) durchgeführt (75, 76, 77). Seitens des Herstellers wurde eine Validitätsstudie der „QuikRead go wrCRP+Hb“ Tests durchgeführt (78).

Beim verwendeten CRP-Schnelltest handelte es sich um ein immunturbidimetrisches Testverfahren, welches auf einer Agglutinationsreaktion von Mikropartikeln basiert. Diese Mikropartikel sind mit F(ab')₂-Fragmenten beschichtet, die gegen humanes CRP gerichtet sind (78). Das F(ab')₂-Fragment bezeichnet die beiden durch Disulfidbrücken

miteinander verknüpften antigenbindenden Anteile eines Antikörpers nach Entfernung des Fc-Fragments. Das Fc-Fragment interagiert nicht mit Antigenen, sondern mit Effektormolekülen bzw. Effektorzellen (82). Im CRP-Schnelltest können die Mikropartikel durch ihre Beschichtung mit F(ab')₂-Fragmenten an das in der Probe befindliche CRP binden. Folglich kommt es zu einer Trübungsänderung der Probenlösung, die durch das Testgerät gemessen und anschließend in einen CRP-Schnelltest-Wert übersetzt wird (78).

Für die Durchführung des CRP-Schnelltests wurden 10 Mikroliter Vollblut benötigt. Alternativ wäre die CRP-Schnelltest-Messung auch mit Plasma- oder Serumproben möglich gewesen (78), was im Rahmen der Studie jedoch nicht vorgesehen war.

Die 10 Mikroliter Vollblut wurden meist aus dem Blutentnahmesystem entnommen, welches sonst verworfen worden wäre. In jenen Fällen, wo das Blutentnahmesystem für den CRP-Schnelltest nicht mehr verfügbar war oder das enthaltene Blut bereits geronnen war, konnte entsprechend der Hersteller-Angaben auch Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Vollblut oder Heparin-Vollblut für den CRP-Schnelltest verwendet werden (75, 76, 77, 78). In einem Fall wurde für den CRP-Schnelltest Vollblut aus einem Serum-Röhrchen (d.h. vor Einsetzen der Gerinnung) entnommen und in drei Fällen erfolgte für den CRP-Schnelltest eine kapilläre Blutentnahme aus der Fingerbeere.

Bei Verwendung von Vollblutproben war der Messbereich des CRP-Schnelltests abhängig vom Hämatokrit der Probe. Bei einem Hämatokrit zwischen 40 – 45% lag der Messbereich des CRP-Schnelltests zwischen 0,5 – 200 mg/L. Der CRP-Schnelltest konnte für einen Hämatokrit-Bereich zwischen 15 – 75% durchgeführt werden, für Hämatokrit-Werte außerhalb dieses Bereichs und Verwendung von Vollblutproben war keine CRP-Schnelltest-Messung möglich (78).

Für die Durchführung des CRP-Schnelltests wurden Küvetten, Reagenzstopfen, Glaskapillaren, Stifte (zur Überführung der Blutprobe aus der Kapillare in die Küvette) sowie ein Testgerät benötigt. Vor der Testdurchführung sollten alle Reagenzien Raumtemperatur (18 – 25°C) erreicht haben. Mithilfe einer Glaskapillare wurden 10 Mikroliter Blut entnommen. Zur Vermeidung fehlerhafter Ergebnisse musste darauf geachtet werden, dass in der Glaskapillare keine Luftblasen vorhanden waren (sonst zu wenig Probenvolumen) und überflüssiges Blut an der Außenseite der Kapillare abgestreift wurde (bspw. mithilfe eines Wattetupfers, ansonsten zu viel Probenvolumen). Die befüllte Glaskapillare wurde

anschließend in die Pufferlösung der Küvette gegeben und durch Herunterdrücken des Stifts wurde das Blut in die Küvette überführt. Anschließend wurde die Küvette mittels eines Reagenzstopfens verschlossen (78).

Dabei durfte der untere Bereich der Testküvette (optischer Teil) nicht berührt werden (78), da durch Fingerabdrücke an der Küvette die Trübungsmessung der Probe beeinträchtigt werden und das CRP-Schnelltest-Ergebnis verfälscht werden könnte. Danach wurde der CRP-Schnelltest auf dem Testgerät gestartet und bei entsprechender Anweisung des Geräts die Küvette in das Testgerät gestellt.

Dann erfolgte die Probenanalyse durch das Gerät, die bei Verwendung des „QuikRead go wrCRP+Hb“ Testkits etwa 2 Minuten dauerte (83). Der entsprechende CRP-Schnelltest-Wert wurde anschließend auf dem pseudonymisierten Patientenbogen vermerkt.

Bei Benutzung der „QuikRead go wrCRP+Hb“ Testkits wurde automatisch auch die Hb-Konzentration auf dem Testgerät angezeigt, sofern eine Vollblutprobe verwendet wurde, (78), was im Rahmen der Studie bei allen Teilnehmenden der Fall war. Die Dokumentation der entsprechenden Hb-Konzentration war im Rahmen der Studie jedoch nicht vorgesehen.

Im Rahmen der Studie war eine wöchentliche Qualitätskontrolle der Messmethodik mit der Kontrolllösung „QuikRead go wrCRP Control“ (Aidian Oy) vorgesehen (75, 76, 77).

2.4 Berechnung der Krankheitsaktivitätsscores

Nachdem alle benötigten klinischen und laborchemischen Parameter vorhanden waren, konnten die einzelnen Krankheitsaktivitätsscores für die jeweiligen Erkrankungsgruppen berechnet werden.

Bei einem Routinelabor-CRP- oder CRP-Schnelltest-Wert unterhalb der unteren Nachweisgrenze wurde ein Wert von 0,0 mg/L für die weiteren statistischen Berechnungen angenommen (75, 76, 77).

Bei der axialen SpA wurden ASDAS-CRP und ASDAS-Q mit der offiziellen ASAS-App berechnet. Die ASAS-App zeigte die ASDAS-Werte mit einer Dezimalstelle an (75). Wie von Machado et al. empfohlen (84), wurde bei Routinelabor-CRP- oder CRP-Schnelltest-Werten < 2 mg/L ein konstanter Wert von 2 mg/L für die Berechnung von ASDAS-CRP

und ASDAS-Q verwendet (75). Die ASDAS-BSG-Werte wurden mit der Formel nach Machado et al. (84) berechnet:

$$\text{ASDAS-BSG} = (0,08 \times \text{Rückenschmerzen}) + (0,07 \times \text{Dauer der Morgensteifigkeit}) + (0,11 \times \text{PGA}) + (0,09 \times \text{periphere Schmerzen oder Schwellungen}) + (0,29 \times \sqrt{\text{BSG}})$$

Zur Bestimmung identischer ASDAS-Zahlenwerte wurden die ASDAS-BSG-Werte auf eine Dezimalstelle gerundet (75).

Die Krankheitsaktivitätskategorien für ASDAS-CRP, ASDAS-Q und ASDAS-BSG wurden folgendermaßen festgelegt: inaktive Erkrankung: ASDAS < 1,3; niedrige Krankheitsaktivität: ASDAS ≥ 1,3 und < 2,1; hohe Krankheitsaktivität: ASDAS ≥ 2,1 und ≤ 3,5; sehr hohe Krankheitsaktivität: ASDAS > 3,5 (22).

Bei der RA wurden SDAI und SDAI-Q nach der Formel von Smolen et al. (45) berechnet, CDAI nach der Formel von Aletaha et al. (46). DAS28-CRP, DAS28-qCRP und DAS28-BSG wurden entsprechend der Formeln in den ACR-Empfehlungen von 2012 (35) berechnet:

$$\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PGA} + \text{PhGA} + \text{Routinelabor-CRP}$$

$$\text{SDAI-Q} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PGA} + \text{PhGA} + \text{CRP-Schnelltest}$$

$$\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PGA} + \text{PhGA}$$

$$\text{DAS28-CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,36 \times \ln(\text{Routinelabor-CRP} + 1) + 0,014 \times \text{PGA} + 0,96$$

$$\text{DAS28-qCRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP-Schnelltest} + 1) + 0,014 \times \text{PGA} + 0,96$$

$$\text{DAS28-BSG} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{PGA}$$

TJC und SJC beziehen sich bei SDAI / SDAI-Q, CDAI und DAS28-Scores auf die Beurteilung von 28 Gelenken (35, 45, 46). Der CRP-(Schnelltest-)Wert wird in mg/dL in die SDAI- und SDAI-Q-Formel eingesetzt (45) und in mg/L in die Formeln von DAS28-CRP und DAS28-qCRP (46). PGA und PhGA werden in die Formeln von SDAI, SDAI-Q und CDAI auf einer VAS von 0-10 cm eingesetzt (45, 46); in die DAS28-Formeln wird PGA auf einer VAS von 0-100 mm eingesetzt (35).

Die Einteilung in Krankheitsaktivitätskategorien bei der RA wurde folgendermaßen durchgeführt:

- SDAI und SDAI-Q: Remission: $\text{SDAI(-Q)} \leq 3,3$; niedrige Krankheitsaktivität: $\text{SDAI(-Q)} > 3,3$ und ≤ 11 ; moderate Krankheitsaktivität: $\text{SDAI(-Q)} > 11$ und ≤ 26 ; hohe Krankheitsaktivität: $\text{SDAI(-Q)} > 26$ (47).
- CDAI: Remission: $\text{CDAI} \leq 2,8$; niedrige Krankheitsaktivität: $\text{CDAI} > 2,8$ und ≤ 10 ; moderate Krankheitsaktivität: $\text{CDAI} > 10$ und ≤ 22 ; hohe Krankheitsaktivität: $\text{CDAI} > 22$ (36).
- DAS28-BSG: Remission: $\text{DAS28-BSG} < 2,6$; niedrige Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-BSG} \geq 2,6$ und $\leq 3,2$; moderate Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-BSG} > 3,2$ und $\leq 5,1$; hohe Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-BSG} > 5,1$ (37, 38).
- DAS28-CRP und DAS28-qCRP: Remission: $\text{DAS28-(q)CRP} < 2,4$; niedrige Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-(q)CRP} \geq 2,4$ und $\leq 2,9$; moderate Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-(q)CRP} > 2,9$ und $\leq 4,6$; hohe Krankheitsaktivität: $\text{DAS28-(q)CRP} > 4,6$ (nach den modifizierten Grenzwerten für DAS28-CRP nach Fleischmann et al.) (43, 44)

Bei der PsA wurden DAPSA und Q-DAPSA nach Schoels et al. berechnet (64). Der cDAPSA wurde wie der DAPSA berechnet unter Weglassen des CRP-Wertes (64, 66):

$\text{DAPSA} = \text{SJC} + \text{TJC} + \text{PGA} + \text{Patientenurteil zu Schmerzen} + \text{Routinelabor-CRP}$

$\text{Q-DAPSA} = \text{SJC} + \text{TJC} + \text{PGA} + \text{Patientenurteil zu Schmerzen} + \text{CRP-Schnelltest}$

$\text{cDAPSA} = \text{SJC} + \text{TJC} + \text{PGA} + \text{Patientenurteil zu Schmerzen}$

Bei DAPSA, Q-DAPSA und cDAPSA bezieht sich TJC auf die Beurteilung von 68 Gelenken und SJC auf die Beurteilung von 66 Gelenken, der CRP(-Schnelltest)-Wert wird in mg/dL eingesetzt, Patientenurteil zu Schmerzen und PGA werden auf einer VAS in cm eingesetzt (64).

Die Krankheitsaktivitätskategorien bei der PsA wurden folgendermaßen festgelegt:

- DAPSA und Q-DAPSA: Remission: $(\text{Q-})\text{DAPSA} \leq 4$; niedrige Krankheitsaktivität: $(\text{Q-})\text{DAPSA} > 4$ und ≤ 14 ; moderate Krankheitsaktivität: $(\text{Q-})\text{DAPSA} > 14$ und ≤ 28 ; hohe Krankheitsaktivität: $(\text{Q-})\text{DAPSA} > 28$ (66).

- cDAPSA: Remission: cDAPSA ≤ 4 ; niedrige Krankheitsaktivität: cDAPSA > 4 und ≤ 13 ; moderate Krankheitsaktivität: cDAPSA > 13 und ≤ 27 ; hohe Krankheitsaktivität: cDAPSA > 27 (66).

Zur Bestimmung identischer Zahlenwerte beim Vergleich verschiedener Krankheitsaktivitätsscores wurden die Krankheitsaktivitätsscore-Zahlenwerte mit mehr als einer Dezimalstelle (d.h. alle Werte außer ASDAS-CRP und ASDAS-Q) auf eine Dezimalstelle gerundet und ein identischer Zahlenwert angenommen, wenn nach Runden auf die 1. Dezimalstelle beide Zahlenwerte ident waren. Für die Berechnung anderer statistischer Parameter (z.B. Mittelwerte, Einteilung in verschiedene Krankheitsaktivitätskategorien) wurden die tatsächlichen Zahlenwerte mit mehreren Nachkommastellen benutzt (wobei ASDAS-CRP und ASDAS-Q durch Berechnung mit der ASAS-App nur eine Nachkommastelle hatten).

2.5 Endpunkte der Studie

Die Endpunkte bei den einzelnen Erkrankungsgruppen wurden folgendermaßen definiert:

2.5.1 Endpunkte bei der axialen SpA

Der primäre Endpunkt bei der axialen SpA war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischer Zuordnung der Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-CRP im Vergleich zum ASDAS-Q. Um eine „optimale Übereinstimmung“ zwischen ASDAS-CRP und ASDAS-Q anzunehmen, musste die Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-CRP und ASDAS-Q mindestens 90% betragen (75).

Sekundäre Endpunkte wurden folgendermaßen festgelegt:

- Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischen Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-CRP im Vergleich zum ASDAS-BSG (75)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für ASDAS-CRP und ASDAS-Q (75)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für ASDAS-CRP und ASDAS-BSG (75)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für das Routinelabor-CRP und den CRP-Schnelltest (75)

2.5.2 Endpunkte bei der RA

Primärer Endpunkt war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischer Zuordnung der Krankheitsaktivitätskategorien durch SDAI und SDAI-Q (76).

Folgende sekundäre Endpunkte wurden untersucht:

- Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischen Krankheitsaktivitätskategorien durch SDAI und CDAI sowie SDAI-Q und CDAI (76)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für SDAI und SDAI-Q, SDAI und CDAI sowie für SDAI-Q und CDAI (76)
- Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischen Krankheitsaktivitätskategorien durch DAS28-CRP und DAS28-qCRP sowie DAS28-CRP und DAS28-BSG (76)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für das Routinelabor-CRP und den CRP-Schnelltest (76)

2.5.3 Endpunkte bei der PsA

Der primäre Endpunkt in der PsA-Gruppe war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischer Zuordnung der Krankheitsaktivitätskategorien durch Q-DAPSA und DAPSA (77).

Sekundäre Endpunkte waren:

- Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit identischen Krankheitsaktivitätskategorien durch DAPSA und cDAPSA (77)
- Der Anteil an identischen Zahlenwerten für DAPSA und Q-DAPSA sowie DAPSA und cDAPSA (77)
- Der Anteil identischer Zahlenwerte für das Routinelabor-CRP und den CRP-Schnelltest (77)

2.6 Fallzahlplanung

Für die axiale SpA Gruppe wurde eine Fallzahl von 239 Patientinnen und Patienten festgelegt (75).

Da es sich bei der CRP-Schnelltest basierten Berechnung von Krankheitsaktivitäts-Scores in der RA- und PsA-Gruppe um ein Pilotprojekt handelte, wurde initial eine Fallzahl von jeweils 50 Patientinnen und Patienten festgelegt. Da die Rekrutierung von Studienteilnehmenden rasch und relativ einfach möglich war und die studienspezifischen

Nachteile für die Teilnehmenden nur sehr gering waren, wurde im Verlauf der Studie – nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin – die Fallzahl auf jeweils 100 RA und 100 PsA Patientinnen und Patienten erhöht.

2.7 Statistische Analysen

Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten für CRP-Schnelltest oder Routinelabor-CRP wurden von den statistischen Analysen ausgeschlossen (75, 76, 77). Teilnehmende mit fehlenden BSG-Werten wurden in die statistischen Analysen inkludiert, aber alle Endpunkte in Bezug auf BSG-basierte Scores (ASDAS-BSG, DAS28-BSG) wurden nur für Patientinnen und Patienten mit vorhandenen BSG-Werten analysiert (75, 76).

Es erfolgte eine deskriptive Analyse der demographischen, klinischen und laborchemischen Parameter in allen drei Erkrankungsgruppen (75, 76, 77).

In Bezug auf die Medikation wurde die Häufigkeitsverteilung der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), systemischen Glukokortikoiden, konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (csDMARDs), zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs) untersucht. Für alle Studienteilnehmenden mit Einnahme von systemischen Glukokortikoiden wurde die mittlere Prednisolon-Äquivalenzdosis in mg pro Tag berechnet.

Zur genaueren Quantifizierung der NSAR-Einnahme wurde der NSAR-Äquivalenzscore (modifiziert nach Dougados et al. (85)) bestimmt (75, 76, 77):

$$\text{NSAR-Äquivalenzscore} = \text{NSAR-Äquivalenzdosis} \times \frac{\text{Tage mit NSAR-Einnahme pro Woche}}{7}$$

Die NSAR-Äquivalenzdosen wurden entsprechend der Tabelle 2 (Spalte „Consensus“) in Dougados et al. (85) festgelegt. Für Acemetacin wurde in Dougados et al. keine Äquivalenzdosis genannt (85), weshalb eine Tagesdosis von 180 mg Acemetacin als NSAR-Äquivalenzdosis von 100 festgelegt wurde.

Die Einteilung der Patientinnen und Patienten in unterschiedliche Krankheitsaktivitätskategorien basierend auf den verschiedenen Scores (siehe Endpunkte) wurde mittels Kreuztabellen analysiert. Zur Analyse der Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien wurde das gewichtete Cohen's Kappa berechnet (75, 76, 77). Für die Berechnung

des gewichteten Cohen's Kappa wurde eine lineare Gewichtung zugrunde gelegt und zusätzlich ein 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Die Übereinstimmung der Zahlenwerte verschiedener Krankheitsaktivitätsscores und der Zahlenwerte des Routinelabor-CRP gegenüber dem Schnelltest-CRP wurde mittels Bland-Altman-Plots und dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, intraclass correlation coefficient) untersucht. Die Berechnung der ICC-Werte und deren 95%-KI basierte auf einem zweifach gemischten Modell (two-way mixed-effects model) mit den Mittelwerten von multiplen ($k = 2$) Messungen und absoluter Übereinstimmung (75, 76, 77).

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA, Software Version 27) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA, Office 2019) durchgeführt (75, 76, 77).

2.8 Finanzierung

Dieses Forschungsprojekt wurde teilweise durch ein uneingeschränktes Forschungsstipendium der Firma Novartis finanziert [MAIN457A_FVMH0]. Die Testkits für den CRP-Schnelltest wurden kostenlos von Aidian Oy zur Verfügung gestellt (75, 76, 77).

3. Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Merkmale, medikamentöse Therapie

In die Studie wurden 253 axiale SpA, 104 RA und 110 PsA Patientinnen und Patienten eingeschlossen (75, 76, 77). Dabei ergaben sich zwei Dropouts in der axialen SpA-Gruppe (ein Dropout bedingt durch einen fehlenden Routinelabor-CRP-Wert; der andere bedingt durch einen fehlenden CRP-Schnelltest-Wert) (75). In der RA-Gruppe gab es vier Dropouts aufgrund nicht-verfügbarer CRP-Schnelltest-Werte (76). In der PsA-Gruppe zeigten sich sechs Dropouts (in einem Fall wurde die schriftliche Einverständniserklärung nach der Studienteilnahme entzogen, in zwei Fällen war kein aktueller Routinelabor-CRP-Wert verfügbar, in zwei Fällen war kein CRP-Schnelltest-Wert verfügbar und in einem Fall erfolgte keine Blutentnahme, weshalb gar keine laborchemischen Parameter verfügbar waren) (77).

In die statistische Auswertung konnten somit 251 Teilnehmende aus der axialen SpA-Gruppe (BSG und ASDAS-BSG verfügbar für n = 243), 100 Teilnehmende aus der RA-Gruppe (BSG und DAS28-BSG verfügbar für n = 99) und 104 Teilnehmende aus der PsA-Gruppe (BSG verfügbar für n = 97) eingeschlossen werden (75, 76, 77).

Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika sowie die medikamentöse Therapie der einzelnen Erkrankungsgruppen sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und

Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der axialen SpA-Gruppe

Alter in Jahren, Mittelwert \pm SD	38,4 \pm 11,4
Erkrankungsdauer in Jahren, Mittelwert \pm SD	6,2 \pm 7,1
Männliches Geschlecht, n (%)	159 (63,3%)
Radiographische axiale SpA, n (%)	195 (77,7%)
HLA-B27 positiv, n (%)*	211 (84,1%)
Routinelabor-CRP in mg/L, Mittelwert \pm SD	5,3 \pm 9,4
CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	6,3 \pm 11,1
Differenz zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	1,1 \pm 2,3
BSG in mm/h, Mittelwert \pm SD	15,2 \pm 16,3
Krankheitsaktivität	
BASDAI, Mittelwert \pm SD	3,2 \pm 2,1
ASDAS-CRP, Mittelwert \pm SD	2,1 \pm 1,0
ASDAS-Q, Mittelwert \pm SD	2,2 \pm 1,0
ASDAS-BSG, Mittelwert \pm SD	2,1 \pm 1,1
Medikamentöse Therapie	
NSAR, n (%)	135 (53,8%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlerer NSAR-Äquivalenzscore \pm SD für Patientinnen und Patienten mit NSAR-Einnahme** 	58,4 \pm 40,7
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NSAR-Äquivalenzscore \geq 100, n (%)** 	53 (21,1%)
bDMARDs, n (%)	143 (57,0%)
<ul style="list-style-type: none"> TNF-Inhibitoren, n (%) 	124 (49,4%)
<ul style="list-style-type: none"> IL-17A-Inhibitoren, n (%) 	17 (6,8%)
<ul style="list-style-type: none"> IL-12/-23-Inhibitoren, n (%) 	2 (0,8%)
csDMARDs, n (%)	7 (2,8%)
<ul style="list-style-type: none"> Sulfasalazin, n (%) 	5 (2,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Methotrexat, n (%) 	2 (0,8%)
Systemische Glukokortikoide, n (%)	6 (2,4%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Prednisolon-Äquivalenzdosis \pm SD in mg pro Tag für alle Studienteilnehmenden mit Glukokortikoid-Einnahme 	14,5 \pm 18,5

n = 251 (für BSG und ASDAS-BSG ist n = 243).

*Bei zwei Studienteilnehmenden war der HLA-B27-Status nicht bekannt.

**Formel für NSAR-Äquivalenzscore (modifiziert nach Dougados et al. (85)): NSAR-Äquivalenzscore = NSAR-Äquivalenzdosis x (Tage mit NSAR-Einnahme pro Woche / 7).

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-Q = ASDAS unter Verwendung des CRP-Schnelltests, axiale SpA = axiale Spondyloarthritis, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, bDMARDs = biologische (biological) DMARDs, BSG = Blut-senkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, csDMARDs = konventionelle synthetische (conventional synthetic) DMARDs, DMARDs = krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (disease-modifying anti-rheumatic drugs), HLA-B27 = Humanes Leukozyten-Antigen B27, IL = Interleukin, NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, SD = Standardabweichung (standard deviation), TNF = Tumornekrosefaktor, tsDMARDs = zielgerichtete synthetische (targeted synthetic) DMARDs.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 30.03.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221085951>) (75).

Tabelle 2: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der RA-Gruppe

Alter in Jahren, Mittelwert \pm SD	60,9 \pm 13,8
Erkrankungsdauer in Jahren, Mittelwert \pm SD	11,4 \pm 10,0
Weibliches Geschlecht, n (%)	73 (73,0%)
RF-positiv, n (%)*	63 (63,0%)
ACPA-positiv, n (%)*	57 (57,0%)
RF- und ACPA-positiv, n (%)*	49 (49,0%)
RF- und ACPA-negativ, n (%)*	29 (29,0%)
Routinelabor-CRP in mg/L, Mittelwert \pm SD	7,0 \pm 15,0
CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	7,9 \pm 17,0
Differenz zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	0,9 \pm 2,7
BSG in mm/h, Mittelwert \pm SD	22,4 \pm 17,6
Krankheitsaktivität	
SDAI, Mittelwert \pm SD	10,4 \pm 9,0
SDAI-Q, Mittelwert \pm SD	10,5 \pm 9,0
CDAI, Mittelwert \pm SD	9,7 \pm 8,6

DAS28-CRP, Mittelwert \pm SD	2,62 \pm 1,12
DAS28-qCRP, Mittelwert \pm SD	2,64 \pm 1,14
DAS28-BSG, Mittelwert \pm SD	3,13 \pm 1,20
Medikamentöse Therapie	
NSAR, n (%)	32 (32,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlerer NSAR-Äquivalenzscore \pm SD für Patientinnen und Patienten mit NSAR-Einnahme** 	34,8 \pm 35,8
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NSAR-Äquivalenzscore von 100, n (%)** # 	6 (6,0%)
Systemische Glukokortikoide, n (%)	40 (40,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Prednisolon-Äquivalenzdosis \pm SD in mg pro Tag für alle Studienteilnehmenden mit Glukokortikoid-Einnahme 	5,4 \pm 4,0
Mindestens ein csDMARD, n (%)	75 (75,0%)
Kombination aus zwei csDMARDs, n (%)	9 (9,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Methotrexat, n (%) 	65 (65,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Leflunomid, n (%) 	13 (13,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Andere, n (%) 	6 (6,0%)
tsDMARDs (alles Januskinase-Inhibitoren), n (%)	15 (15,0%)
bDMARDs, n (%)	39 (39,0%)
<ul style="list-style-type: none"> TNF-Inhibitoren, n (%) 	26 (26,0%)
<ul style="list-style-type: none"> IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, n (%) 	7 (7,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Anti-B-Zell (Anti-CD20), n (%) 	4 (4,0%)
<ul style="list-style-type: none"> Andere, n (%) 	2 (2,0%)
n = 100 (für BSG und DAS28-BSG ist n = 99).	
*Der ACPA- und RF-Status wurde entsprechend des lokalen Labors jedes Zentrums angegeben.	
**Formel für NSAR-Äquivalenzscore (modifiziert nach Dougados et al. (85)): NSAR-Äquivalenzscore = NSAR-Äquivalenzdosis x (Tage mit NSAR-Einnahme pro Woche / 7).	
#In der RA-Gruppe gab es niemanden mit NSAR-Äquivalenzscore > 100.	
ACPA = Anti-citrullinierte Protein-Antikörper, bDMARDs = biologische (biological) DMARDs, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CD = Cluster of Differentiation, CDAI = Clinical Disease Activity Index, CRP = C-reaktives Protein, csDMARDs = konventionelle synthetische (conventional synthetic) DMARDs, DAS28 = Disease Activity Score von 28 Gelenken, DAS28-BSG =	

DAS28 berechnet mit BSG, DAS28-CRP = DAS28 berechnet mit Routinelabor-CRP, DAS28-qCRP = DAS28 berechnet mit CRP-Schnelltest, DMARDs = krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (disease-modifying anti-rheumatic drugs), IL = Interleukin, NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, RA = rheumatoide Arthritis, SD = Standardabweichung (standard deviation), RF = Rheumafaktor, SDAI = Simplified Disease Activity Index, SDAI-Q = SDAI unter Verwendung des CRP-Schnelltests, TNF = Tumornekrosefaktor, tsDMARDs = zielgerichtete synthetische (targeted synthetic) DMARDs.

Modifiziert nach Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107>) (76).

Tabelle 3: Demographische, klinische und laborchemische Charakteristika und medikamentöse Therapie der PsA-Gruppe

Alter in Jahren, Mittelwert \pm SD	51,2 \pm 14,4
Erkrankungsdauer in Jahren, Mittelwert \pm SD	7,1 \pm 9,1
Weibliches Geschlecht, n (%)	55 (52,9%)
Routinelabor-CRP in mg/L, Mittelwert \pm SD	5,2 \pm 13,9
CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	6,2 \pm 15,8
Differenz zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest-Wert in mg/L, Mittelwert \pm SD	1,0 \pm 4,1
BSG in mm/h, Mittelwert \pm SD	16,5 \pm 15,6
Krankheitsaktivität	
DAPSA, Mittelwert \pm SD	10,5 \pm 10,6
Q-DAPSA, Mittelwert \pm SD	10,6 \pm 10,6
cDAPSA, Mittelwert \pm SD	10,0 \pm 10,4
Medikamentöse Therapie	
NSAR, n (%)	43 (41,3%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlerer NSAR-Äquivalenzscore \pm SD für Patientinnen und Patienten mit NSAR-Einnahme* 	50,0 \pm 41,7
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NSAR-Äquivalenzscore von 100, n (%)* # 	16 (15,4%)
Systemische Glukokortikoide, n (%)	10 (9,6%)
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Prednisolon-Äquivalenzdosis \pm SD in mg pro Tag für alle Studienteilnehmenden mit Glukokortikoid-Einnahme 	6,3 \pm 4,1
csDMARDs, n (%)	37 (35,6%)
<ul style="list-style-type: none"> Methotrexat, n (%) 	33 (31,7%)
<ul style="list-style-type: none"> Leflunomid, n (%) 	2 (1,9%)
<ul style="list-style-type: none"> Sulfasalazin, n (%) 	2 (1,9%)
tsDMARDs, n (%)	3 (2,9%)
<ul style="list-style-type: none"> Apremilast, n (%) 	2 (1,9%)
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib n, (%) 	1 (1,0%)
bDMARDs, n (%)	53 (51,0%)
<ul style="list-style-type: none"> TNF-Inhibitoren, n (%) 	21 (20,2%)
<ul style="list-style-type: none"> IL-17A-Inhibitoren, n (%) 	17 (16,3%)
<ul style="list-style-type: none"> IL-12/23-Inhibitoren, n (%) 	11 (10,6%)

• Andere, n (%)**	4 (3,8%)
<p>n = 104 (für BSG ist n = 97).</p> <p>*Formel für NSAR-Äquivalenzscore (modifiziert nach Dougados et al. (85)): NSAR-Äquivalenzscore = NSAR-Äquivalenzdosis x (Tage mit NSAR-Einnahme pro Woche / 7).</p> <p>#In der PsA-Gruppe gab es niemanden mit NSAR-Äquivalenzscore > 100.</p> <p>** Andere bDMARDs waren Guselkumab (n = 2), Abatacept (n = 1) und Rituximab (n = 1).</p> <p>bDMARDs = biologische (biological) DMARDs, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, cDAPSA = clinical DAPSA, CRP = C-reaktives Protein, csDMARDs = konventionelle synthetische (conventional synthetic) DMARDs, DAPSA = Disease Activity index for Psoriatic Arthritis, DMARDs = krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (disease-modifying anti-rheumatic drugs), IL = Interleukin, NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, PsA = Psoriasis-Arthritis, Q-DAPSA = DAPSA berechnet mit CRP-Schnelltest, SD = Standardabweichung (standard deviation), TNF = Tumornekrosefaktor, tsDMARDs = zielgerichtete synthetische (targeted synthetic) DMARDs.</p> <p><i>Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber BMJ, online publiziert am 02.11.2022, https://rmdopen.bmj.com/content/8/2/e002626) (77).</i></p>	

3.2 CRP-Schnelltest versus Routinelabor-CRP

Identische Zahlenwerte durch das Routinelabor-CRP und den CRP-Schnelltest zeigten sich in 35 von 251 (13,9%) Fällen der axialen SpA-Gruppe (75), 12 von 100 (12,0%) Fällen der RA-Gruppe (76) und 14 von 104 (13,5%) Fällen der PsA-Gruppe (77), also bei 61 von 455 (13,4%) Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation.

Innerhalb der gesamten Studienpopulation hatten 399 von 455 (87,7%) Patientinnen und Patienten einen Routinelabor-CRP-Wert < 10 mg/L, 29 (6,4%) Personen zeigten ein Routinelabor-CRP zwischen 10 und 20 mg/L und 27 (5,9%) Personen hatten Routinelabor-CRP-Werte > 20 mg/L.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation (n = 455) war der Mittelwert des Routinelabor-CRP $5,6 \pm 11,9$ mg/L und der des CRP-Schnelltests $6,6 \pm 13,7$ mg/L; die durchschnittliche Differenz zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest war $1,0 \pm 2,9$ mg/L in der gesamten Studienpopulation mit maximalen Differenzen von -4,3 bis 39,7 mg/L zwi-

schen beiden CRP-Messmethoden. Tabelle 4 liefert einen Überblick zu den durchschnittlichen Differenzen zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest für unterschiedliche CRP-Wertbereiche.

Die Übereinstimmung der Zahlenwerte zwischen Routinelabor-CRP und Schnelltest-CRP in Bezug auf die gesamte Studienpopulation wird mittels eines Bland-Altman-Plots dargestellt (Abbildung 1). Der ICC für beide CRP-Messmethoden betrug 0,986 (95%-KI: 0,979 – 0,990) (Tabelle 5).

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen zwischen CRP-Schnelltest und Routinelabor-CRP für verschiedene CRP-Wertbereiche

Wertbereich des Routinelabor-CRP	Mittelwert \pm SD von (CRP-Schnelltest minus Routinelabor-CRP) in mg/L	Schwankungsbereich der Differenzen in mg/L
CRP < 10 mg/L (n = 399)	0,44 \pm 1,07	- 4,30 bis 8,50
CRP 10 – 20 mg/L (n = 29)	3,64 \pm 3,50	- 1,60 bis 17,20
CRP > 20 mg/L (n = 27)	6,80 \pm 8,19	0,00 bis 39,70
Die Differenz zwischen Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest wurde berechnet als: CRP-Schnelltest minus Routinelabor-CRP. CRP = C-reaktives Protein, SD = Standardabweichung (standard deviation). <i>Eigene Darstellung.</i>		

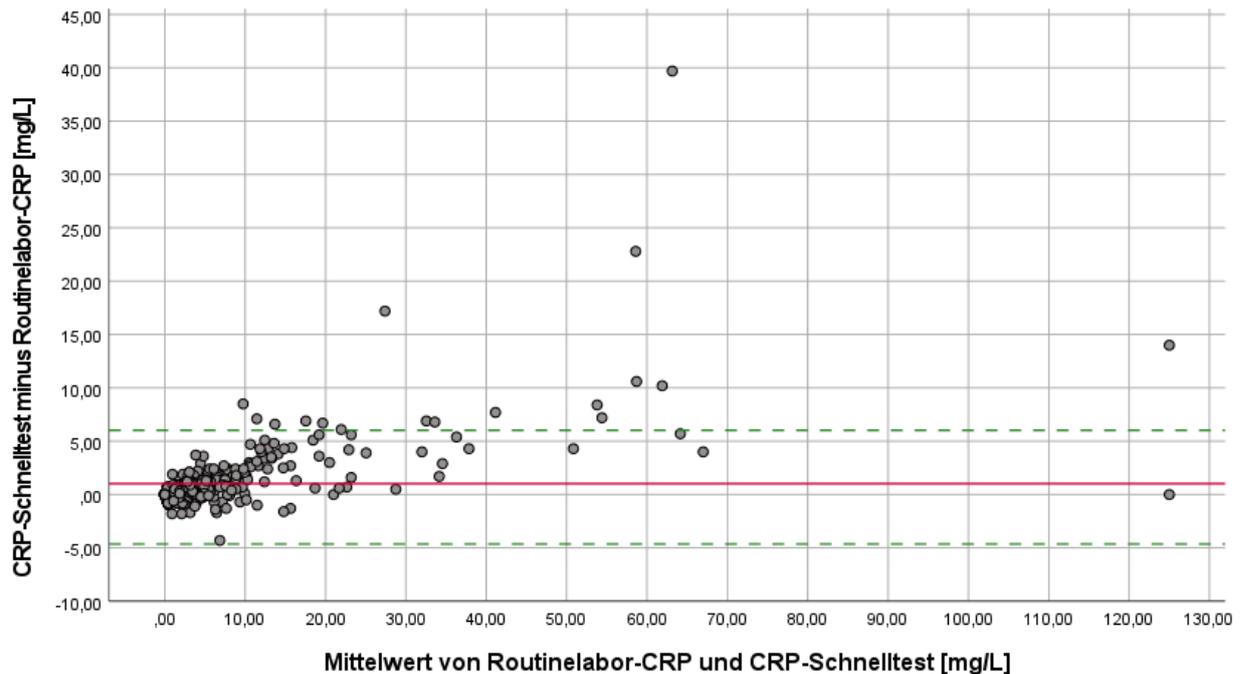


Abbildung 1: Bland-Altman-Plot für Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest für die gesamte Studienpopulation (n = 455).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen CRP-Schnelltest und Routinelabor-CRP ($\bar{d} = 1,020$ mg/L). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-4,637; 6,676 mg/L).

CRP = C-reaktives Protein, \bar{d} = Mittelwert der Differenzen, SD = Standardabweichung der Differenzen.

Eigene Darstellung.

Tabelle 5: ICC-Werte für unterschiedliche CRP-Messmethoden und Krankheitsaktivitätsscores

	ICC	95%-Konfidenzintervall
Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest (für axiale SpA-, RA- und PsA-Gruppe, n = 455)	0,986	0,979 – 0,990
ASDAS-CRP und ASDAS-Q (n = 251)	0,997	0,994 – 0,999
ASDAS-CRP und ASDAS-BSG (n = 243)	0,962	0,951 – 0,970
SDAI und SDAI-Q (n = 100)	1,000	1,000 – 1,000
SDAI und CDAI (n = 100)	0,991	0,983 – 0,995
SDAI-Q und CDAI (n = 100)	0,989	0,978 – 0,994
DAS28-CRP und DAS28-qCRP (n = 100)	0,998	0,997 – 0,999
DAS28-CRP und DAS28-BSG (n = 99)	0,898	0,526 – 0,960
DAPSA und Q-DAPSA (n = 104)	1,000	0,999 – 1,000

DAPSA und cDAPSA (n = 104)	0,995	0,992 – 0,997
<p>Die ICC-Berechnung wurde folgendermaßen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modell: zweifach gemischt (two-way mixed-effects model) • Typ: Mittelwert von multiplen ($k = 2$) Messungen • Definition: absolute Übereinstimmung (absolute agreement) <p>ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-Q = ASDAS unter Verwendung des CRP-Schnelltests, axiale SpA = axiale Spondyloarthritis, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CDAI = Clinical Disease Activity Index, cDAPSA = clinical DAPSA, CRP = C-reaktives Protein, DAPSA = Disease Activity index for Psoriatic Arthritis, DAS28 = Disease Activity Score von 28 Gelenken, DAS28-qCRP = DAS28 berechnet mit CRP-Schnelltest, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient, PsA = Psoriasis-Arthritis, Q-DAPSA = DAPSA berechnet mit CRP-Schnelltest, RA = rheumatoide Arthritis, SDAI = Simplified Disease Activity Index, SDAI-Q = SDAI unter Verwendung des CRP-Schnelltests.</p> <p><i>Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 30.03.2022, https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221085951) (75), Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107) (76) und Proft et al., 2022 (Herausgeber BMJ, online publiziert am 02.11.2022, https://rmdopen.bmj.com/content/8/2/e002626) (77).</i></p>		

3.3 ASDAS-CRP, ASDAS-Q und ASDAS-BSG (axiale SpA)

Beim Vergleich von ASDAS-CRP und ASDAS-Q zeigte sich bei 242 von 251 (96,4%) Studienteilnehmenden eine Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien (Tabelle 6A). Neun (3,6%) Studienteilnehmende wurden durch den ASDAS-Q einer höheren Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum ASDAS-CRP zugeordnet (75); unter diesen neun Teilnehmenden hatte eine Person einen ASDAS-Q-Wert an der Grenze zwischen inaktiver Erkrankung und niedriger Krankheitsaktivität (ASDAS-Q: 1,3) und sechs Personen einen ASDAS-Q an der Grenze zwischen niedriger und hoher Krankheitsaktivität (ASDAS-Q: 2,1) (siehe Supplementary Material von Proft et al. (75)). Die Abweichung zwischen ASDAS-CRP und ASDAS-Q betrug nie mehr als eine Krankheitsaktivitätskategorie (75).

Identische Zahlenwerte zwischen ASDAS-CRP und ASDAS-Q zeigten sich bei 136 von 251 (54,2%) Studienteilnehmenden mit einer durchschnittlichen Differenz von $0,05 \pm 0,09$ und maximalen Differenzen von -0,30 bis 0,50 (75).

Die Übereinstimmung der Zahlenwerte von ASDAS-CRP vs. ASDAS-Q wird in einem Bland-Altman-Plot veranschaulicht (Abbildung 2). Vier Personen mit abweichenden Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-Q und ASDAS-CRP hatten jeweils einen ASDAS-Q von 2,1 (hohe Krankheitsaktivität) und einen ASDAS-CRP von 2,0 (niedrige Krankheitsaktivität) (75), weshalb im Bland-Altman-Plot zu ASDAS-CRP vs. ASDAS-Q (Abbildung 2) vier Datenpunkte auf einen Punkt zusammenfallen und es so scheint, als hätten nur sechs (statt der eigentlichen neun) Personen abweichende Krankheitsaktivitätskategorien mit dem ASDAS-Q.

Identische Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-CRP und ASDAS-BSG fanden sich bei 180 von 243 (74,1%) Studienteilnehmenden (75). Bei einer Person (0,4%) ergab sich eine Abweichung von zwei Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP (ASDAS-BSG: 0,6 = inaktive Erkrankung; ASDAS-CRP und ASDAS-Q: 2,1 = hohe Krankheitsaktivität; Routinelabor-CRP: 33,3 mg/L; CRP-Schnelltest: 35,0 mg/L; BSG: 5 mm/h), ansonsten wichen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP nur um maximal eine Krankheitsaktivitätskategorie voneinander ab (Tabelle 6B).

Identische Zahlenwerte zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP wurden bei 29 von 243 (11,9%) Teilnehmenden beobachtet, wenn die ASDAS-BSG-Werte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP betrug $-0,001 \pm 0,40$ mit maximalen Differenzen von -1,45 bis 1,19 (75). Ein Bland-Altman-Plot (Abbildung 3) veranschaulicht die Übereinstimmung der Zahlenwerte von ASDAS-CRP vs. ASDAS-BSG.

Tabelle 6: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) ASDAS-Q vs. ASDAS-CRP sowie B) ASDAS-CRP und ASDAS-BSG.

A		ASDAS-Q (n = 251)			
		Inaktive Erkrankung ($< 1,3$)	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 1,3$ und $< 2,1$)	Hohe Krankheitsaktivität ($\geq 2,1$ und $\leq 3,5$)	Sehr hohe Krankheitsaktivität ($> 3,5$)
ASDAS-CRP	Inaktive Erkrankung ($< 1,3$)	56 (22,3%)	2 (0,8%)		
	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 1,3$ und $< 2,1$)		62 (24,7%)	7 (2,8%)	
	Hohe Krankheitsaktivität ($\geq 2,1$ und $\leq 3,5$)			97 (38,6%)	
	Sehr hohe Krankheitsaktivität ($> 3,5$)				27 (10,8%)
Gewichtetes Cohen's Kappa für ASDAS-Q und ASDAS-CRP: 0,966 (95%-KI: 0,943; 0,988).					
B		ASDAS-BSG (n = 243)			
		Inaktive Erkrankung ($< 1,3$)	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 1,3$ und $< 2,1$)	Hohe Krankheitsaktivität ($\geq 2,1$ und $\leq 3,5$)	Sehr hohe Krankheitsaktivität ($> 3,5$)
ASDAS-CRP	Inaktive Erkrankung ($< 1,3$)	48 (19,8%)	9 (3,7%)		
	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 1,3$ und $< 2,1$)	17 (7,0%)	42 (17,3%)	6 (2,5%)	
	Hohe Krankheitsaktivität ($\geq 2,1$ und $\leq 3,5$)	1 (0,4%)	15 (6,2%)	70 (28,8%)	8 (3,3%)
	Sehr hohe Krankheitsaktivität ($> 3,5$)			7 (2,9%)	20 (8,2%)
Gewichtetes Cohen's Kappa für ASDAS-BSG und ASDAS-CRP: 0,756 (95%-KI: 0,701; 0,811).					

Die Prozentwerte beziehen sich beim Vergleich von ASDAS-CRP und ASDAS-Q auf 251 Studienteilnehmende und beim Vergleich von ASDAS-CRP und ASDAS-BSG auf 243 Studienteilnehmende. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-BSG = ASDAS basierend auf der Blutserenkungsgeschwindigkeit, ASDAS-CRP = ASDAS unter Verwendung des Routinelabor-CRP, ASDAS-Q = ASDAS unter Verwendung des CRP-Schnelltests, CRP = C-reaktives Protein.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 30.03.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221085951>) (75).

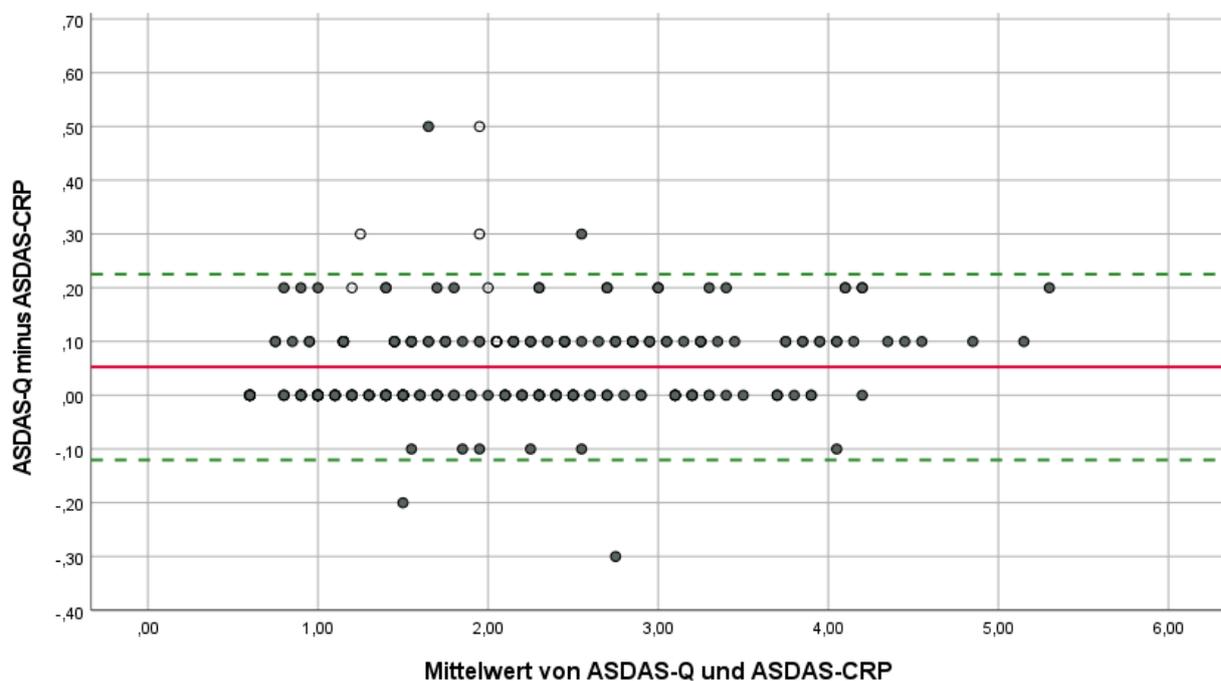


Abbildung 2: Bland-Altman-Plot für ASDAS-Q und ASDAS-CRP (n = 251).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen ASDAS-Q und ASDAS-CRP ($\bar{d} = 0,053$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-0,120; 0,226).

Unterschiede in den Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-Q und ASDAS-CRP:

- Dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie durch ASDAS-Q und ASDAS-CRP
- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit ASDAS-Q (eine Kategorie höher)

Vier Personen mit unterschiedlichen Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-Q und ASDAS-CRP hatten einen ASDAS-Q von 2,1 und ASDAS-CRP von 2,0 (= ein Datenpunkt im Bland-Altman-Plot), wodurch der ASDAS-Q in insgesamt neun Fällen eine höhere Krankheitsaktivitätskategorie lieferte.

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-CRP = ASDAS unter Verwendung des Routinelabor-CRP, ASDAS-Q = ASDAS unter Verwendung des CRP-Schnelltests, CRP = C-reaktives Protein, SD = Standardabweichung der Differenzen.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 30.03.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221085951>) (75).

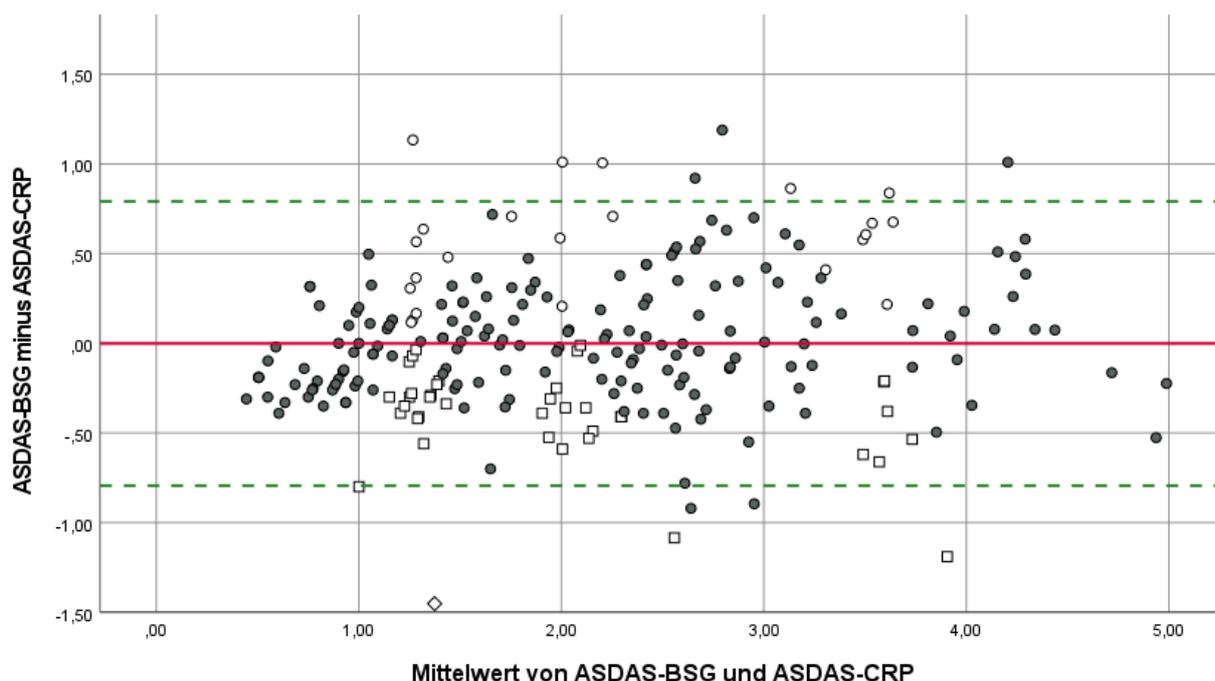


Abbildung 3: Bland-Altman-Plot für ASDAS-BSG und ASDAS-CRP (n = 243).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP ($\bar{d} = -0,001$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-0,794; 0,791).

Unterschiede in den Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP:

- ◇ Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit ASDAS-CRP (zwei Kategorien höher)
- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit ASDAS-CRP (eine Kategorie höher)
- Dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie durch ASDAS-BSG und ASDAS-CRP
- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit ASDAS-BSG (eine Kategorie höher)

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-BSG = ASDAS basierend auf der Blutsenkungsgeschwindigkeit, ASDAS-CRP = ASDAS unter Verwendung des Routinelabor-CRP, CRP = C-reaktives Protein, SD = Standardabweichung der Differenzen.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 30.03.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221085951>) (75).

3.4 SDAI, SDAI-Q und CDAI (RA)

Mit dem SDAI-Q konnten alle Studienteilnehmenden der RA-Gruppe derselben Krankheitsaktivitätskategorie wie mit dem SDAI zugeordnet werden (Tabelle 7A) (76).

Identische Zahlenwerte zwischen SDAI und SDAI-Q wurden bei 37 von 100 (37,0%) Patientinnen und Patienten beobachtet, wenn die Zahlenwerte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen SDAI und SDAI-Q lag bei $0,1 \pm 0,3$ mit maximalen Differenzen von -0,4 bis 1,7 (76).

Mit dem CDAI erzielten 7 von 100 (7,0%) Personen eine andere Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum SDAI / SDAI-Q (Tabelle 7B). Bei zwei dieser Personen zeigte der CDAI eine niedrigere Krankheitsaktivitätskategorie als SDAI / SDAI-Q (CDAI: niedrige Krankheitsaktivität vs. SDAI / SDAI-Q: moderate Krankheitsaktivität) (76). Beide dieser Personen zeigten hohe CRP-Werte (Routinelabor-CRP 29,1 und 118,0 mg/L) (Supplementary Material von (76)). Bei fünf Personen erzielte der CDAI eine um eine Kategorie höhere Krankheitsaktivität als SDAI / SDAI-Q: Die CRP-Werte waren hier niedrig (Routinelabor-CRP $\leq 3,0$ mg/L; CRP-Schnelltest $\leq 6,6$ mg/L) und die CDAI- und SDAI-Werte lagen nahe der Grenzwerte zwischen Remission und niedriger Krankheitsaktivität bzw. niedriger und moderater Krankheitsaktivität (Supplementary Material von (76)).

CDAI und SDAI zeigten identische Zahlenwerte bei 15 von 100 Studienteilnehmenden, wenn die Werte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen CDAI und SDAI betrug $0,7 \pm 1,5$ mit maximalen Differenzen von 0,0 bis 11,8 (76).

Die Übereinstimmung der Zahlenwerte zwischen SDAI und SDAI-Q sowie SDAI und CDAI wird anhand eines Bland-Altman-Plots (Abbildung 4 und Abbildung 5) dargestellt.

Tabelle 7: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) SDAI-Q vs. SDAI und B) SDAI vs. CDAI

A		SDAI-Q (n = 100)			
		Remission ($\leq 3,3$)	Niedrige Krank- heitsaktivität ($> 3,3$ und ≤ 11)	Moderate Krank- heitsaktivität (> 11 und ≤ 26)	Hohe Krank- heitsaktivität (> 26)
SDAI	Remission ($\leq 3,3$)	28 (28,0%)			
	Niedrige Krank- heitsaktivität ($> 3,3$ und ≤ 11)		31 (31,0%)		
	Moderate Krank- heitsaktivität (> 11 und ≤ 26)			35 (35,0%)	
	Hohe Krank- heitsaktivität (> 26)				6 (6,0%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für SDAI und SDAI-Q: 1,000 (95%-KI: 1,000; 1,000).					
B		CDAI (n = 100)			
		Remission ($\leq 2,8$)	Niedrige Krank- heitsaktivität ($> 2,8$ und ≤ 10)	Moderate Krank- heitsaktivität (> 10 und ≤ 22)	Hohe Krank- heitsaktivität (> 22)
SDAI	Remission ($\leq 3,3$)	26 (26,0%)	2 (2,0%)		
	Niedrige Krank- heitsaktivität ($> 3,3$ und ≤ 11)		28 (28,0%)	3 (3,0%)	
	Moderate Krank- heitsaktivität (> 11 und ≤ 26)		2 (2,0%)	33 (33,0%)	
	Hohe Krank- heitsaktivität (> 26)				6 (6,0%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für SDAI und CDAI: 0,929 (95%-KI: 0,878; 0,981).					

Die Prozentwerte beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation, die in die statistischen Analysen eingeschlossen wurde (n = 100).

CDAI = Clinical Disease Activity Index, KI = Konfidenzintervall, SDAI = Simplified Disease Activity Index, SDAI-Q = SDAI unter Verwendung des Schnelltests für das C-reaktive Protein.

Modifiziert nach Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107>) (76).

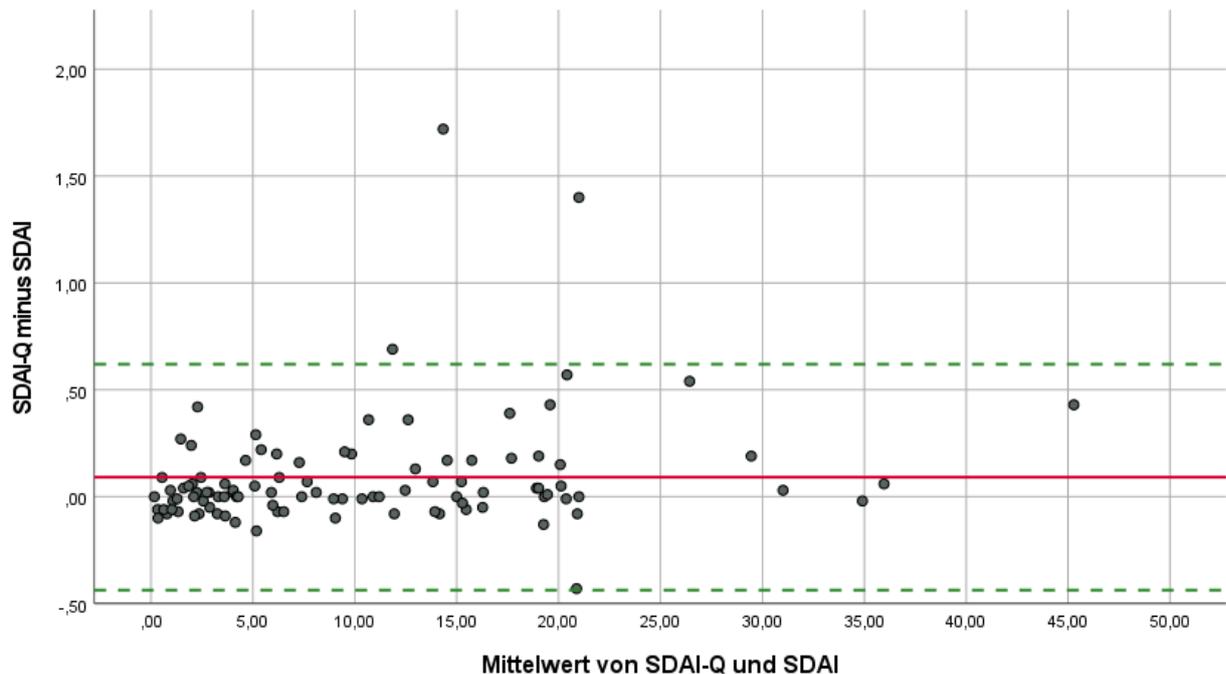


Abbildung 4: Bland-Altman-Plot für SDAI-Q und SDAI (n = 100).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen SDAI-Q und SDAI ($\bar{d} = 0,092$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-0,437; 0,620).

SD = Standardabweichung der Differenzen, SDAI = Simplified Disease Activity Index, SDAI-Q = SDAI unter Verwendung des Schnelltests für das C-reaktive Protein.

Modifiziert nach Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107>) (76).

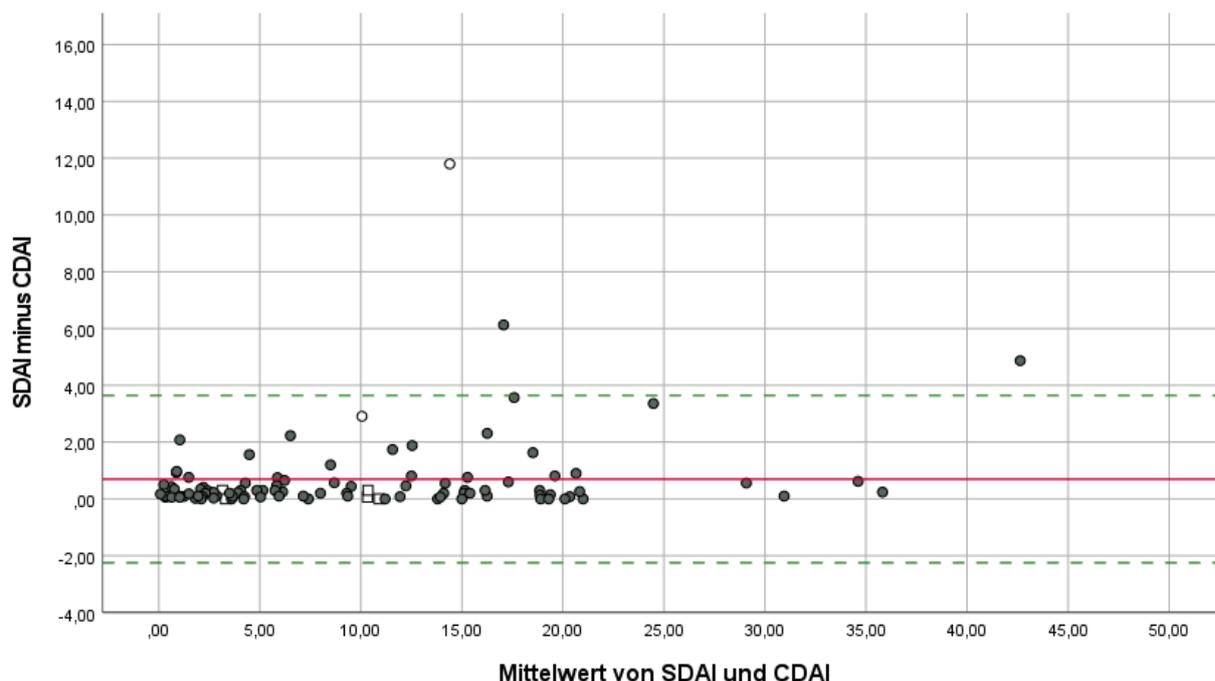


Abbildung 5: Bland-Altman-Plot für SDAI und CDAI (n = 100).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen SDAI und CDAI ($\bar{d} = 0,697$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-2,248; 3,642).

Unterschiede in den Krankheitsaktivitätskategorien zwischen SDAI und CDAI:

- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit CDAI (eine Kategorie höher)
- Dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie durch SDAI und CDAI
- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit SDAI (eine Kategorie höher)

CDAI = Clinical Disease Activity Index, SD = Standardabweichung der Differenzen, SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Eigene Darstellung.

3.5 DAS28-CRP, DAS28-qCRP und DAS28-BSG (RA)

Mit dem DAS28-qCRP konnten 99 von 100 (99,0%) RA-Patientinnen und -Patienten derselben Krankheitsaktivitätskategorie wie mit dem DAS28-CRP zugeordnet werden (Tabelle 8). Bei der einen Person mit fehlender Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien lag der DAS28-CRP bei 2,95 (moderate Krankheitsaktivität) und der DAS28-qCRP bei 2,74 (niedrige Krankheitsaktivität), das Routinelabor-CRP war hierbei 0,8 mg/L

und das Ergebnis des CRP-Schnelltests lag unterhalb der unteren Nachweisgrenze (daher mit 0,0 mg/L in den DAS28-qCRP eingerechnet) (76).

Der DAS28-qCRP lieferte einen identischen Zahlenwert im Vergleich zum DAS28-CRP in 43 von 100 (43,0%) Fällen, wenn die Zahlenwerte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen DAS28-CRP und DAS28-qCRP betrug $0,01 \pm 0,10$ mit maximalen Differenzen von -0,25 bis 0,23 (76).

Beim Vergleich von DAS28-BSG und DAS28-CRP zeigten sich unterschiedliche Krankheitsaktivitätskategorien bei 29 von 99 (29,3%) Studienteilnehmenden der RA-Gruppe (Tabelle 9). Bei zwei dieser Personen lag eine Abweichung um zwei Krankheitsaktivitätskategorien vor (76):

- Einmal war der DAS28-BSG zwei Kategorien höher (76): DAS28-BSG: 3,41 (moderate Krankheitsaktivität), BSG: 51 mm/h, DAS28-CRP: 2,30 (Remission), Routinelabor-CRP: 5,7 mg/L, DAS28-qCRP: 2,30 (Remission), CRP-Schnelltest: 5,6 mg/L.
- Und einmal war der DAS28-BSG um zwei Kategorien niedriger (76): DAS28-BSG: 1,53 (Remission), BSG: 4 mm/h, DAS28-CRP: 3,24 (moderate Krankheitsaktivität), Routinelabor-CRP: 118,0 mg/L, DAS28-qCRP: 3,28 (moderate Krankheitsaktivität), CRP-Schnelltest: 132,0 mg/L.

In den restlichen 27 Fällen zeigten DAS28-BSG und DAS28-CRP eine Abweichung um eine Krankheitsaktivitätskategorie. Der DAS28-CRP war bei 7 von 99 (7,1%) Studienteilnehmenden um eine Kategorie höher als der DAS28-BSG und bei 20 von 99 (20,2%) RA-Patientinnen und -Patienten um eine Kategorie niedriger als der DAS28-BSG (76).

Identische Zahlenwerte zwischen DAS28-BSG und DAS28-CRP waren bei 3 von 99 (3,0%) RA-Patientinnen und -Patienten vorhanden, wenn die Zahlenwerte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die DAS28-BSG-Werte waren durchschnittlich um $0,50 \pm 0,55$ Punkte höher als die DAS28-CRP-Werte, mit maximalen Differenzen von -1,71 bis 1,49 (76).

Tabelle 8: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-qCRP und DAS28-CRP

n = 100		DAS28-qCRP			
		Remission ($< 2,4$)	Niedrige Krank- heitsaktivität ($\geq 2,4$ und $\leq 2,9$)	Moderate Krank- heitsaktivität ($> 2,9$ und $\leq 4,6$)	Hohe Krank- heitsaktivität ($> 4,6$)
DAS28-CRP	Remission ($< 2,4$)	48 (48,0%)			
	Niedrige Krank- heitsaktivität ($\geq 2,4$ und $\leq 2,9$)		9 (9,0%)		
	Moderate Krank- heitsaktivität ($> 2,9$ und $\leq 4,6$)		1 (1,0%)	37 (37,0%)	
	Hohe Krank- heitsaktivität ($> 4,6$)				5 (5,0%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für DAS28-qCRP und DAS28-CRP: 0,991 (95%-KI: 0,973; 1,000).					
Die Krankheitsaktivitätskategorien für DAS28-CRP und DAS28-qCRP wurden entsprechend der modifizierten Grenzwerte von Fleischmann et al. (43, 44) festgelegt. Die Prozentwerte beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation, die in die statistischen Analysen eingeschlossen wurde (n = 100).					
DAS28-CRP = Disease Activity Score von 28 Gelenken berechnet mit Routinelabor-CRP, DAS28-qCRP = Disease Activity Score von 28 Gelenken berechnet mit CRP-Schnelltest, KI = Konfidenzintervall.					
Modifiziert nach Supplementary Material von Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107) (76).					

Tabelle 9: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-BSG und DAS28-CRP

n = 99		DAS28-BSG			
		Remission ($< 2,6$)	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 2,6$ und $\leq 3,2$)	Moderate Krankheitsaktivität ($> 3,2$ und $\leq 5,1$)	Hohe Krankheitsaktivität ($> 5,1$)
DAS28-CRP	Remission ($< 2,4$)	30 (30,3%)	16 (16,2%)	1 (1,0%)	
	Niedrige Krankheitsaktivität ($\geq 2,4$ und $\leq 2,9$)	1 (1,0%)	5 (5,1%)	3 (3,0%)	
	Moderate Krankheitsaktivität ($> 2,9$ und $\leq 4,6$)	1 (1,0%)	4 (4,0%)	32 (32,2%)	1 (1,0%)
	Hohe Krankheitsaktivität ($> 4,6$)			2 (2,0%)	3 (3,0%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für DAS28-BSG und DAS28-CRP: 0,707 (95%-KI: 0,611; 0,802).					
<p>Die Krankheitsaktivitätskategorien für DAS28-CRP wurden entsprechend der modifizierten Grenzwerte von Fleischmann et al. (43, 44) festgelegt. Für den DAS28-BSG wurden die originalen Grenzwerte für die Krankheitsaktivitätskategorien (37, 38) verwendet. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Studienteilnehmenden, für die BSG- und DAS28-BSG-Werte verfügbar waren (n = 99).</p> <p>DAS28-BSG = Disease Activity Score von 28 Gelenken berechnet mit Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS28-CRP = Disease Activity Score von 28 Gelenken berechnet mit Routinelabor-CRP, KI = Konfidenzintervall.</p> <p>Modifiziert nach Supplementary Material von Schally et al., 2022 (Herausgeber: SAGE, online publiziert am 16.08.2022, https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X221114107) (76).</p>					

Die Bland-Altman-Plots zum Vergleich von DAS28-CRP und DAS28-qCRP sowie DAS28-BSG und DAS28-CRP wurden im Supplementary Material von Schally et al. (76) dargestellt.

3.6 DAPSA, Q-DAPSA und cDAPSA (PsA)

Mit dem Q-DAPSA wurden 102 von 104 (98,1%) PsA-Patientinnen und -Patienten derselben Krankheitsaktivitätskategorie wie mit dem DAPSA zugeordnet (Tabelle 10A). Die

zwei (1,9%) Personen mit abweichender Krankheitsaktivitätskategorie hatten DAPSA- und Q-DAPSA-Werte nahe der Grenze zwischen Remission und niedriger Krankheitsaktivität (DAPSA: 4,00; Q-DAPSA: 4,20) bzw. zwischen niedriger und moderater Krankheitsaktivität (DAPSA: 13,99; Q-DAPSA: 14,02) (77).

Identische Zahlenwerte von DAPSA und Q-DAPSA wurden bei 60 von 104 (57,7%) Personen beobachtet, wenn die Zahlenwerte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen DAPSA und Q-DAPSA betrug $0,1 \pm 0,4$ mit maximalen Differenzen von -0,2 bis 4,0 (77).

Der cDAPSA lieferte bei 7 von 104 (6,7%) Studienteilnehmenden eine andere Krankheitsaktivitätskategorie als der DAPSA (Tabelle 10B) (77). Zwei dieser Personen wurden mit dem cDAPSA einer niedrigeren Krankheitsaktivitätskategorie zugeordnet: Die Routinelabor-CRP-Werte lagen hier bei 43,3 und 49,6 mg/L. Die anderen fünf Personen erhielten mit dem cDAPSA eine höhere Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum DAPSA: Die Routinelabor-CRP-Werte lagen hier bei $\leq 7,9$ mg/L und die DAPSA-Werte lagen knapp unterhalb des Grenzwertes zwischen moderater und hoher Krankheitsaktivität (27,83; 27,58; 27,51) bzw. zwischen moderater und niedriger Krankheitsaktivität (13,99; 13,85) (Supplementary Material von (77)).

Der cDAPSA lieferte identische Zahlenwerte im Vergleich zum DAPSA bei 11 von 104 (10,6%) Patientinnen und Patienten, wenn die Zahlenwerte auf eine Dezimalstelle gerundet wurden. Die durchschnittliche Differenz zwischen DAPSA und cDAPSA war $0,5 \pm 1,4$; die maximale Differenz zwischen DAPSA und cDAPSA lag bei 12,5 Punkten (77).

Mit Bland-Altman-Plots wird die Übereinstimmung der Zahlenwerte von Q-DAPSA und DAPSA sowie cDAPSA und DAPSA veranschaulicht (Abbildung 6 und Abbildung 7).

Tabelle 10: Vergleich der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen A) DAPSA vs. Q-DAPSA und B) DAPSA vs. cDAPSA

A		Q-DAPSA (n = 104)			
		Remission (≤ 4)	Niedrige Krank- heitsaktivität (> 4 und ≤ 14)	Moderate Krank- heitsaktivität (> 14 und ≤ 28)	Hohe Krank- heitsaktivität (> 28)
DAPSA	Remission (≤ 4)	36 (34,6%)	1 (1,0%)		
	Niedrige Krank- heitsaktivität (> 4 und ≤ 14)		38 (36,5%)	1 (1,0%)	
	Moderate Krank- heitsaktivität (> 14 und ≤ 28)			22 (21,2%)	
	Hohe Krank- heitsaktivität (> 28)				6 (5,8%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für DAPSA und Q-DAPSA: 0,980 (95%-KI: 0,952; 1,000).					
B		cDAPSA (n = 104)			
		Remission (≤ 4)	Niedrige Krank- heitsaktivität (> 4 und ≤ 13)	Moderate Krank- heitsaktivität (> 13 und ≤ 27)	Hohe Krank- heitsaktivität (> 27)
DAPSA	Remission (≤ 4)	37 (35,6%)			
	Niedrige Krank- heitsaktivität (> 4 und ≤ 14)	1 (1,0%)	36 (34,6%)	2 (1,9%)	
	Moderate Krank- heitsaktivität (> 14 und ≤ 28)		1 (1,0%)	18 (17,3%)	3 (2,9%)
	Hohe Krank- heitsaktivität (> 28)				6 (5,8%)
Gewichtetes Cohen´s Kappa für DAPSA und cDAPSA: 0,932 (95%-KI: 0,885; 0,980).					

Die Prozentwerte beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation, die in die statistischen Analysen eingeschlossen wurde (n = 104).

cDAPSA = clinical DAPSA, DAPSA = Disease Activity index for PSoriatic Arthritis, KI = Konfidenzintervall, Q-DAPSA = DAPSA berechnet mit einem Schnelltest für das C-reaktive Protein.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber BMJ, online publiziert am 02.11.2022, <https://rmdopen.bmj.com/content/8/2/e002626>) (77).

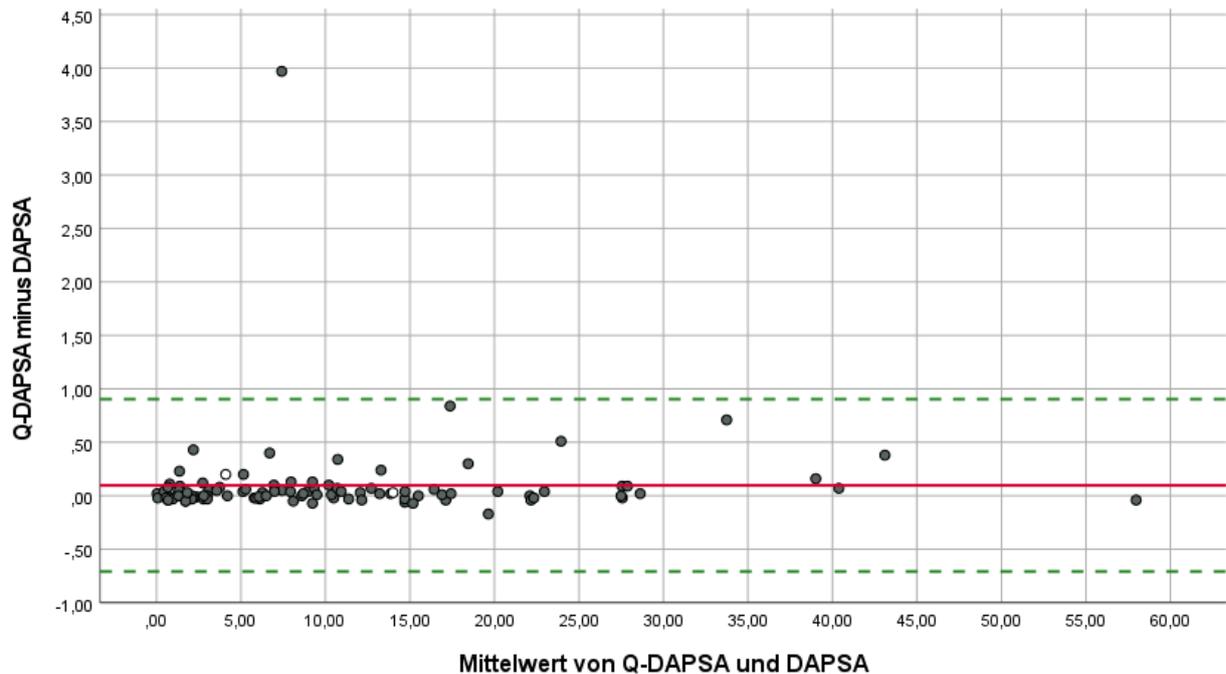


Abbildung 6: Bland-Altman-Plot für Q-DAPSA und DAPSA (n = 104).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen Q-DAPSA und DAPSA ($\bar{d} = 0,097$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-0,708; 0,903).

Unterschiede in den Krankheitsaktivitätskategorien zwischen Q-DAPSA und DAPSA:

- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit Q-DAPSA (eine Kategorie höher)
- Dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie durch Q-DAPSA und DAPSA

DAPSA = Disease Activity index for PSoriatic Arthritis, Q-DAPSA = DAPSA berechnet mit einem Schnelltest für das C-reaktive Protein, SD = Standardabweichung der Differenzen.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber BMJ, online publiziert am 02.11.2022, <https://rmdopen.bmj.com/content/8/2/e002626>) (77).

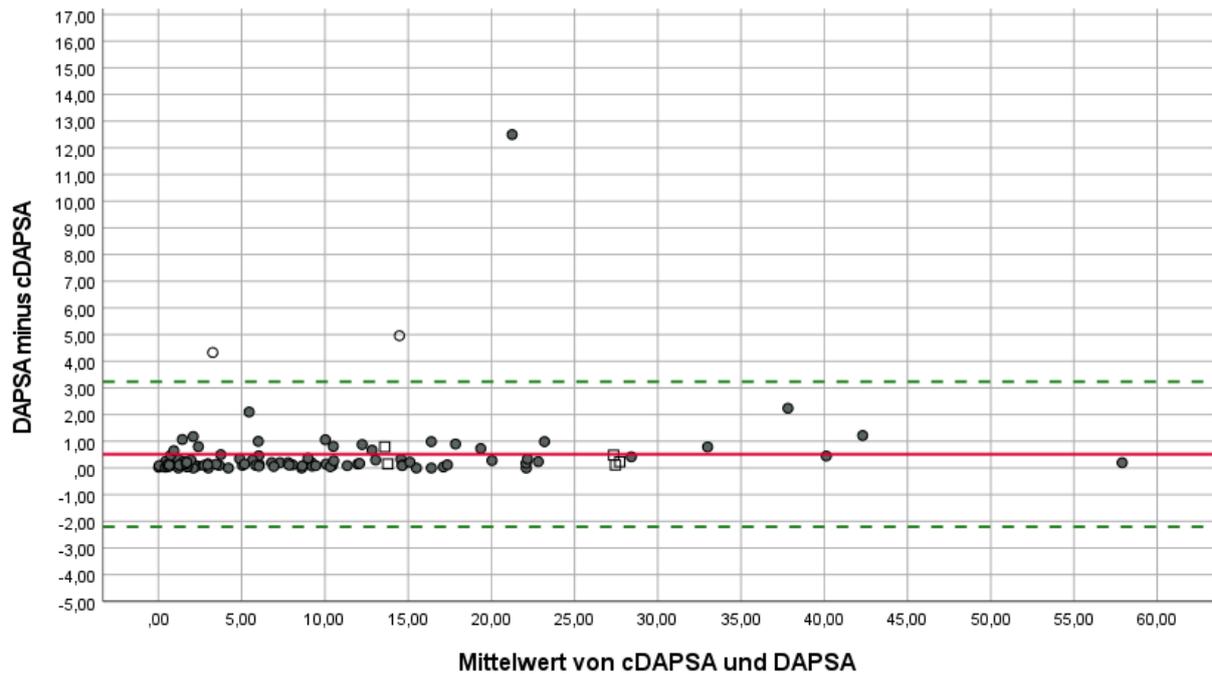


Abbildung 7: Bland-Altman-Plot für cDAPSA und DAPSA (n = 104).

Die durchgezogene Linie (rot) markiert den Mittelwert der Differenzen zwischen cDAPSA und DAPSA ($\bar{d} = 0,520$). Die gestrichelten Linien (grün) zeigen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von $\bar{d} - 1,96 \times SD$ bis $\bar{d} + 1,96 \times SD$ an (-2,197; 3,237).

Unterschiede in den Krankheitsaktivitätskategorien zwischen cDAPSA und DAPSA:

- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit cDAPSA (eine Kategorie höher)
- Dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie durch cDAPSA und DAPSA
- Höhere Krankheitsaktivitätskategorie mit DAPSA (eine Kategorie höher)

cDAPSA = clinical DAPSA, DAPSA = Disease Activity index for PSoriatic Arthritis, SD = Standardabweichung der Differenzen.

Modifiziert nach Proft et al., 2022 (Herausgeber BMJ, online publiziert am 02.11.2022,

<https://rmdopen.bmj.com/content/8/2/e002626>) (77).

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend erfolgte in dieser prospektiven multizentrischen Querschnittsstudie die Evaluation CRP-Schnelltest-basierter Krankheitsaktivitätsscores bei Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten über alle Erkrankungsstadien hinweg, sowohl mit neu diagnostizierter als auch langjährig bekannter axialer SpA, RA und PsA, eingeschlossen, bei denen eine Vielzahl an medikamentösen Therapieoptionen vertreten war (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3). Somit repräsentiert die analysierte Studienkohorte gut die klinisch-rheumatologische Realität.

In der gesamten Studienpopulation von insgesamt 455 Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA erfolgte die Evaluation eines quantitativen CRP-Schnelltests im Vergleich zum routinemäßig im Labor bestimmten CRP. Der CRP-Schnelltest lieferte hierbei im Durchschnitt geringfügig (um $1,0 \pm 2,9$ mg/L) höhere Zahlenwerte als das Routinelabor-CRP bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Die durchschnittlich etwas höheren CRP-Schnelltest-Werte konnten in allen drei Erkrankungsgruppen beobachtet werden, wie in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt ist.

Aufgrund der durchschnittlich etwas höheren CRP-Schnelltest-Werte waren auch die Zahlenwerte der CRP-Schnelltest-basierten Scores (ASDAS-Q, SDAI-Q, DAS28-qCRP und Q-DAPSA) im Durchschnitt geringfügig höher als entsprechende Scores auf Basis des Routinelabor-CRP (75, 76, 77). Dies hatte jedoch nur wenig bis gar keinen Einfluss auf die Zuteilung der Krankheitsaktivitätskategorien mit CRP-Schnelltest-basierten Scores im Vergleich zu deren Pendant auf Basis des Routinelabor-CRP (75, 76, 77), wie im Folgenden dargestellt ist.

In der axialen SpA-Gruppe zeigte sich eine hohe Übereinstimmung (> 96%) in Bezug auf identische Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-CRP und ASDAS-Q. Nur 74% der Studienteilnehmenden konnten einer identischen Krankheitsaktivitätskategorie mit dem ASDAS-BSG im Vergleich zum ASDAS-CRP zugeordnet werden (75).

Beim Vergleich von SDAI und SDAI-Q in der RA-Gruppe zeigte sich eine absolute Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien. Mit dem CDAI wurden 7% der RA-Patientinnen und -Patienten einer anderen Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum SDAI zugeordnet. Der DAS28-qCRP lieferte bei 99% der RA-Patientinnen und -Patienten dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie wie der DAS28-CRP. Übereinstimmende Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-BSG und DAS28-CRP wurden in rund 71% beobachtet (76).

Auch der Q-DAPSA erzielte in der PsA-Gruppe eine hohe Übereinstimmung (98%) mit dem DAPSA in der Zuordnung identischer Krankheitsaktivitätskategorien. Der cDAPSA zeigte in rund 7% der Fälle eine unterschiedliche Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum DAPSA (77).

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

4.2.1 Interpretation der Ergebnisse des CRP-Schnelltests

Wie oben beschrieben, zeigte der CRP-Schnelltest („QuikRead go wrCRP+Hb“) durchschnittlich etwas höhere Zahlenwerte im Vergleich zum Routinelabor-CRP. Aus dem Bland-Altman-Plot für beide CRP-Messmethoden (Abbildung 1) ist ersichtlich, dass die Abweichungen des CRP-Schnelltests nach oben v.a. bei insgesamt hohen CRP-Werten vorhanden waren (bei einem Mittelwert beider CRP-Messmethoden > 10 bis 20 mg/L). Auch Tabelle 4 zeigt die Tendenz für höhere absolute Abweichungen des CRP-Schnelltests in Relation zur Gesamthöhe des CRP-Wertes: Während bei Routinelabor-CRP-Werten < 10 mg/L die durchschnittliche Differenz beider Messmethoden mit 0,4 mg/L noch sehr niedrig war, zeigte der CRP-Schnelltests durchschnittlich um 3,6 mg/L bzw. 6,8 mg/L höhere Werte für die Routinelabor-CRP-Bereiche 10 - 20 mg/L bzw. > 20 mg/L.

Auch in der Vorstudie von Proft et al. zur Evaluation des ASDAS-Q in einer kleineren Kohorte axialer SpA-Patientinnen und -Patienten zeigten sich im Durchschnitt etwas höhere Zahlenwerte für den CRP-Schnelltest (ebenfalls von der Marke „QuikRead go“) im Vergleich zum Routinelabor-CRP (79). Während in der aktuellen Studie die untere Nachweisgrenze des CRP-Schnelltests bei 0,5 mg/L lag (75), hatte der in der Vorstudie verwendete CRP-Schnelltest eine untere Nachweisgrenze von 5 mg/L (79).

In einer Studie von Minnaard et al. wurden verschiedene Point-of-Care-CRP-Tests evaluiert und mit einem CRP-Labortest als Referenzstandard verglichen. Anders als in der aktuellen Studie wurde gepooltes Lithium-Heparin-Plasma als Probenmaterial verwendet und alle Point-of-Care-CRP-Tests in einem Laborsetting durchgeführt. Der „QuikRead go“-CRP-Test (untere Nachweisgrenze 5 mg/L) zeigte für einen CRP-Bereich < 20 mg/L durchschnittlich um 0,2 mg/L höhere Werte als der CRP-Labortest. Für den CRP-Bereich 20 – 100 mg/L waren die Werte des „QuikRead go“-CRP-Tests durchschnittlich um 2,3 mg/L höher als jene des CRP-Labortests. Im CRP-Bereich > 100 mg/L zeigte der „QuikRead go“-CRP-Test durchschnittlich deutlich niedrigere Werte (um 8,9 mg/L) im Vergleich zum Referenzstandard (86). Für CRP-Werte > 100 mg/L kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kaum eine Aussage zur Performance des CRP-Schnelltests getroffen werden, da nur zwei Personen Routinelabor-CRP- bzw. CRP-Schnelltest-Werte > 100 mg/L hatten; das Ergebnis des CRP-Schnelltests war hier einmal um 14,0 mg/L höher und im anderen Fall lieferte der CRP-Schnelltest exakt dasselbe Ergebnis wie der konventionelle Labortest.

Auch Calarco et al. untersuchten die Performance mehrerer Point-of-Care-CRP-Tests, wobei für den „QuikRead go“-Test (untere Nachweisgrenze 5 mg/L) und einen anderen CRP-Schnelltest die beste Übereinstimmung mit der standardmäßigen CRP-Labormessung beobachtet wurde. Im Gegensatz zur aktuellen Studie lieferte der „QuikRead go“-Test durchschnittlich niedrigere Werte als die Referenzmethode, als Probenmaterial für die Point-of-Care-CRP-Tests wurden Serum-Proben verwendet und alle Messungen wurden durch Laborpersonal ausgeführt (87).

Eine weitere Studie zum Vergleich verschiedener Point-of-Care-CRP-Tests anhand von kapillären oder venösen Blutproben von Brouwer et al. beobachtete für den „QuikRead go“-Test (untere Nachweisgrenze 5 mg/L) ebenfalls durchschnittlich niedrigere CRP-Werte im Vergleich zur routinemäßigen CRP-Bestimmung (88), wobei die Unterschätzung der CRP-Werte durch den „QuikRead go“-Test hier deutlich ausgeprägter war als in der Analyse von Calarco et al. (87, 88).

Hernández-Bou et al. evaluierten den „QuikRead go CRP“-Test (untere Nachweisgrenze 5 mg/L) anhand von kapillären Blutproben bei Kleinkindern mit Fieber ohne erkennbare Ursache in der Notaufnahme. Die Durchführung des CRP-Schnelltests erfolgte durch Pflegekräfte der Notaufnahme. Der „QuikRead go CRP“-Test stellte sich im Vergleich zur

CRP-Labormessung als zuverlässige und präzise Messmethode heraus und zeigte im Durchschnitt geringfügig niedrigere Werte als die CRP-Labormessung mit einer durchschnittlichen Differenz von 0,71 mg/L (89).

Allgemein können Abweichungen der „QuikRead go“-CRP-Werte im Vergleich zum Routinelabor-CRP durch eine fehlerhafte oder unpräzise Testdurchführung bedingt sein. Hierdurch kann es bspw. zu einer Veränderung des Probenvolumens für den CRP-Schnelltest kommen. Wenn ggf. überschüssiges Blut an der Außenseite der Glaskapillare nicht abgestreift werden würde, bevor diese in die Test-Küvette überführt wird, könnte es insgesamt zu einem erhöhten Probenvolumen und damit fälschlich erhöhten CRP-Schnelltest-Werten kommen (77). Wenn in die Glaskapillare beim Aufziehen der Patientenprobe Luftblasen gelangen, dann entsteht ein niedrigeres Probenvolumen und damit könnte es zu einer fälschlichen Erniedrigung des CRP-Schnelltest-Wertes kommen.

Eine Erklärung für die in dieser Studie tendenziell höheren CRP-Schnelltest-Werte durch den „QuikRead go“-Test könnte im verwendeten Probenmaterial liegen: Die Vollblutprobe für den CRP-Schnelltest wurde in dieser Studie in den meisten Fällen aus dem Blutentnahmesystem entnommen, das nach der Blutentnahme ansonsten direkt verworfen wird (75, 76, 77). Dadurch war für den Großteil der teilnehmenden Personen keine zusätzliche Blutentnahme (neben der routinemäßigen Blutentnahme zur klinischen Kontrolle) notwendig. Das entsprechende Blutentnahmesystem ist jedoch anders als EDTA- oder Heparin-Röhrchen nicht mit blutgerinnungshemmenden Substanzen versehen.

Wenn die Entnahme der Probe für den CRP-Schnelltest nicht direkt nach der Blutentnahme erfolgt, sondern mit einem gewissen Zeitverzug, könnte es zur (teilweisen) Gerinnung des Blutes kommen und damit ein höherer Plasma-/Serumanteil im Vergleich zu einer „frischen“ Vollblutprobe mit der Glaskapillare aufgezogen werden (77). Dadurch könnte es in der Glaskapillare zu fälschlich erhöhten CRP-Konzentrationen kommen, die bei insgesamt geringen CRP-Konzentrationen im Blut (d.h. einem zahlenmäßig niedrigen CRP-Wert) nur zu einer geringen absoluten Zahlenwert-Erhöhung des Schnelltest-CRPs führen würden, aber bei insgesamt hohen CRP-Werten zu einer deutlichen Erhöhung des Schnelltest-CRPs führen könnten.

Die tatsächlichen Ursachen für die durchschnittlich höheren CRP-Schnelltest-Werte in dieser Studie bleiben letzten Endes unklar. Aus theoretischen Überlegen kann jedoch

empfohlen werden, die Hersteller-Angaben zur Durchführung des CRP-Schnelltests möglichst genau zu befolgen und auf hohe Präzision in Bezug auf die Probenmenge zu achten. Wie bereits in Proft et al. thematisiert, sollte bei geplanter Entnahme der Probe aus dem Blutentnahmesystem dies möglichst unverzüglich nach der Blutentnahme erfolgen und ansonsten auf andere Probenmaterialien wie Heparin- oder EDTA-Vollblut (77) oder kapilläres Blut aus der Fingerbeere zurückgegriffen werden. Wie auch von der herstellenden Firma des verwendeten CRP-Schnelltests empfohlen, ist die regelmäßige Durchführung von Qualitätskontrollen mit entsprechenden Kontrolllösungen sinnvoll (78), um eine adäquate Messgenauigkeit des CRP-Schnelltests sicherzustellen.

Bei einem 95%-KI des ICC-Wertes von 0,979 – 0,990 für beide CRP-Messmethoden in der gesamten Studienpopulation (siehe Tabelle 5) kann nach Koo et al. (90) von einer exzellenten Reliabilität des CRP-Schnelltests gegenüber dem Routinelabor-CRP ausgegangen werden. Der hohe ICC-Wert könnte aber auch dadurch mitbedingt sein, dass der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eher niedrige CRP-Werte < 10 mg/L aufwies, wo die durchschnittliche Differenz beider Messmethoden sehr gering war. Da für höhere Routinelabor-CRP-Werte die durchschnittliche Differenz beider CRP-Messmethoden größer war, hätte bei einem höheren Anteil an Teilnehmenden mit hohen CRP-Werten (> 10 bzw. > 20 mg/L) der ICC bzw. dessen 95%-KI auch geringer ausfallen können. Jedoch haben Patientinnen und Patienten mit hohen CRP-Werten (wenn diese durch die rheumatologische Erkrankung bedingt sind) sehr wahrscheinlich auch hohe Krankheitsaktivitätsscores und erreichen „hohe Krankheitsaktivität“ in der entsprechenden Klassifikation, sodass Therapiemodifikationen gemäß dem T2T-Konzept angezeigt sind. Wenn bereits die höchstmögliche Krankheitsaktivitätskategorie vorliegt, dann sind die punktgenauen CRP-Werte und Werte der Krankheitsaktivitätsscores von untergeordneter klinischer Relevanz, da sie keine Veränderung der Krankheitsaktivitätsklassifikation mehr bedingen können und letzten Endes nur die Krankheitsaktivitätskategorie für Therapieveränderungen im Sinne des T2T-Konzeptes entscheidend ist.

4.2.2 Interpretation der Ergebnisse in der axialen SpA-Gruppe

Analog zu den durchschnittlich höheren CRP-Schnelltest-Werten im Vergleich zum Routinelabor-CRP waren auch die Werte des ASDAS-Q im Durchschnitt geringfügig höher als die ASDAS-CRP-Werte, was jedoch nur eine minimale Auswirkung auf die Zuteilung identischer Krankheitsaktivitätskategorien durch ASDAS-Q und ASDAS-CRP hatte. Der

ASDAS-Q lieferte in 96% eine identische Krankheitsaktivitätskategorie im Vergleich zum ASDAS-CRP und zeigte somit eine sehr gute Übereinstimmung mit dem ASDAS-CRP in Bezug auf die Krankheitsaktivitätsklassifikation (75). Laut McHugh (91) zeigte auch das 95%-KI des gewichteten Cohen´s Kappa für ASDAS-Q und ASDAS-CRP (0,94 – 0,99) eine fast perfekte Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-Q und ASDAS-CRP an (75).

Interessanterweise lag die durchschnittliche Differenz der Zahlenwerte von ASDAS-BSG und ASDAS-CRP annähernd bei 0 (75). Jedoch zeigt sich beim Vergleich der beiden Bland-Altman-Plots zu den ASDAS-Scores (Abbildung 2 und Abbildung 3) ein deutlich größerer Bereich für die 95%-Grenzen der Übereinstimmung („95% limits of agreement“) im Bland-Altman-Plot für ASDAS-BSG und ASDAS-CRP aufgrund der größeren Streuung der Differenzen zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP. Zudem war die Abweichung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP deutlich größer als zwischen ASDAS-Q und ASDAS-CRP, da rund 26% mit dem ASDAS-BSG einer anderen Krankheitsaktivitätskategorie zugeordnet wurden (75). Das 95%-KI des gewichteten Cohen´s Kappa von 0,70 – 0,81 (75) kann entsprechend der Empfehlungen von McHugh (91) als moderate bis starke Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-CRP und ASDAS-BSG interpretiert werden.

Auch im Pilotprojekt zur Evaluation des ASDAS-Q anhand von 50 Patientinnen und Patienten mit axialer SpA war die Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen ASDAS-Q und ASDAS-CRP deutlich besser als zwischen ASDAS-BSG und ASDAS-CRP: Der ASDAS-Q lieferte in 94% eine identische Krankheitsaktivitätskategorie zum ASDAS-CRP, während der ASDAS-BSG nur in rund 73% dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie wie der ASDAS-CRP erzielte (79).

Neben dem in dieser Studie evaluierten ASDAS-Q wurden von anderen Autorinnen und Autoren weitere Modifikationen des ASDAS untersucht: Aranda-Valera et al. publizierten eine Formel für einen BASDAI-basierten ASDAS (BASDAS) zur Schätzung des ASDAS-CRP-Wertes. Der BASDAS wird mithilfe des gesamten BASDAI-Scores und dem CRP-Wert berechnet, ohne die Antworten der einzelnen BASDAI-Fragen oder das PGA zu kennen, und erlaubt die Erhebung eines ASDAS-CRP-Schätzwertes in axialen SpA-Kohorten, die vor der Einführung des ASDAS-CRP aufgebaut wurden (92). Auch Ortolan et al. entwickelten eine Formel zur alternativen Berechnung des ASDAS-CRP („alternative-

ASDAS“), wenn in bereits bestehenden Datenbanken kein PGA zur Verfügung steht. Hierbei wurde der Zahlenwert des gesamten BASDAI-Scores anstelle des PGA in der entsprechenden Formel angewendet (93). Daneben wurde eine vereinfachte Version des ASDAS (simplified version of ASDAS = SASDAS) publiziert, die als einfache Summe aus den einzelnen ASDAS-Komponenten berechnet werden kann (94, 95). Für den SASDAS existiert sowohl eine BSG-basierte Variante (94) als auch eine Variante auf Basis des CRP (95). Im Gegensatz dazu wird der ASDAS-Q mit derselben Formel wie der konventionelle ASDAS-CRP berechnet, nur wird der CRP-Wert mithilfe eines CRP-Schnelltests erhoben. Dadurch ist der ASDAS-Q zeitlich schnell verfügbar und erreicht gleichzeitig eine hohe inhaltliche Validität gegenüber dem ASDAS-CRP.

Insgesamt konnte der ASDAS-CRP in mehreren Studien seine Überlegenheit gegenüber dem rein klinischen BASDAI demonstrieren (24, 96, 97, 98) und der CRP-basierte ASDAS wird als bevorzugte Variante gegenüber dem ASDAS-BSG empfohlen (18, 20). In den aktuellen T2T-Empfehlungen und ASAS-EULAR-Management-Empfehlungen wird der ASDAS-CRP daher klar als bevorzugtes Instrument zur Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei der axialen SpA benannt (17, 23). Anhand der Ergebnisse der aktuellen Studie (75) und der Vorstudie (79) konnte insgesamt eine sehr gute Übereinstimmung des ASDAS-Q mit dem ASDAS-CRP nachgewiesen werden. Daher wurde der ASDAS-Q in den aktuellen ASAS-EULAR-Management-Empfehlungen zur axialen SpA auch als Möglichkeit beschrieben, die regelmäßige Krankheitsaktivitätsbeurteilung mit dem ASDAS in der klinischen Praxis zu vereinfachen (23).

4.2.3 Interpretation der Ergebnisse in der RA-Gruppe

In der vorliegenden Arbeit zeigte der SDAI-Q eine absolute Übereinstimmung mit dem SDAI in Bezug auf die Zuordnung der Krankheitsaktivitätskategorien, was sich auch durch das 95%-KI des gewichteten Cohen´s Kappa von 1,00 – 1,00 ausdrückt. Aufgrund der durchschnittlich höheren CRP-Schnelltest-Werte waren die SDAI-Q-Werte im Durchschnitt minimal höher im Vergleich zu den SDAI-Werten (siehe Tabelle 2 und Abbildung 4) (76).

Im Bland-Altman-Plot für SDAI-Q und SDAI (Abbildung 4) liegen drei Datenpunkte außerhalb der 95%-Grenzen der Übereinstimmung aufgrund höherer SDAI-Q-Werte im Vergleich zum SDAI (Differenzen: 1,72; 1,40 und 0,69). Da der CRP-Wert in mg/dL ohne Gewichtung in den SDAI eingeht (45), sind aus dem Bland-Altman-Plot für SDAI-Q und

SDAI auch die Differenzen zwischen CRP-Schnelltest und Routinelabor-CRP in mg/dL ablesbar; für die drei Datenpunkte außerhalb der 95%-Grenzen der Übereinstimmung zeigten sich somit Differenzen beider CRP-Messmethoden von 17,2; 14,0 und 6,9 mg/L. Da in diesen drei Fällen jedoch dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie zwischen SDAI und SDAI-Q vorhanden war, hätten die höheren SDAI-Q-Werte keine Auswirkungen auf die klinische Entscheidungsfindung bei Anwendung einer SDAI-Q-basierten-T2T-Strategie. Ein Datenpunkt befindet sich an der unteren Begrenzung der 95%-Grenzen der Übereinstimmung aufgrund eines um 0,43 Punkte niedrigeren SDAI-Q bzw. 4,3 mg/L niedrigeren CRP-Schnelltest-Wertes; auch hier wären aufgrund identischer Krankheitsaktivitätskategorien zwischen SDAI und SDAI-Q keine klinischen Konsequenzen im Rahmen des T2T-Konzeptes zu erwarten.

Auch bei CDAI und SDAI war die Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien sehr gut, jedoch wurden 7% einer anderen Krankheitsaktivitätskategorie zugeordnet (76). Das 95%-KI des gewichteten Cohen's Kappa für CDAI und SDAI (0,88 – 0,98) war entsprechend kleiner als zwischen SDAI und SDAI-Q (76) und entspricht nach McHugh (91) einer starken bis fast perfekten Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien.

Die 95%-Grenzen der Übereinstimmung im Bland-Altman-Plot für SDAI und CDAI (Abbildung 5) sind deutlich breiter im Vergleich zum Bland-Altman-Plot für SDAI und SDAI-Q. Da der SDAI als lineare Summe aus TJC, SJC, PGA, PhGA und CRP in mg/dL berechnet wird (45), entspricht der Mittelwert der Differenzen zwischen SDAI und CDAI dem durchschnittlichen Routinelabor-CRP-Wert in mg/dL in der RA-Gruppe (also 7,0 mg/L) und an der y-Achse im Bland-Altman-Plot für SDAI und CDAI kann der Routinelabor-CRP-Wert in mg/dL für die einzelnen Fälle abgelesen werden. Anhand von Abbildung 5 ist auch ersichtlich, dass hohe Routinelabor-CRP-Werte zu einer veränderten Krankheitsaktivitätsklassifikation zwischen SDAI und CDAI führen können (wie für die Fälle mit Routinelabor-CRP von 118,0 und 29,1 mg/L), aber auch dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie zwischen SDAI und CDAI trotz hoher Routinelabor-CRP-Werte vorliegen kann (z.B. für die Fälle mit CRP von 61,3; 48,7; 35,7 und 33,6 mg/L). Gleichzeitig können niedrige CRP-Werte ($\leq 3,0$ mg/L) zu einer veränderten Klassifikation zwischen CDAI und SDAI führen, wenn aufgrund der etwas niedrigeren Grenzwerte der Krankheitsaktivitätskategorien für den CDAI bereits eine höhere Kategorie im Vergleich zum SDAI erreicht wird.

Insgesamt zeigte der CDAI mit übereinstimmenden Krankheitsaktivitätskategorien in 93% eine sehr gute Performance gegenüber dem SDAI (76). Bei einem höheren Anteil von Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. in einer Studienpopulation mit neu diagnostizierter bzw. unbehandelter RA als Einschlusskriterium) und konsekutiv im Durchschnitt höheren CRP-Werten hätte die Abweichung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen CDAI und SDAI jedoch auch größer ausfallen können.

Auch in der Studie, in der die Grenzwerte für die CDAI-Krankheitsaktivitätskategorien entwickelt wurden, zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen SDAI und CDAI – ca. 90% wurden derselben Krankheitsaktivitätskategorie zugeordnet (36). Hodkinson et al. verglichen die Anwendung des CDAI und des SDAI innerhalb eines TC-Therapiealgorithmus in einem Setting mit begrenzten Ressourcen und fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der CDAI- und der SDAI-Gruppe (99). Im Gegensatz dazu beobachteten Martins et al. anhand von Registerdaten höhere Diskonkordanzen zwischen den einzelnen Krankheitsaktivitätskategorien von CDAI und SDAI (je nach analysierter Krankheitsaktivitätskategorie von 12,8% bis 20,4%) (100).

In bestimmten Situationen rückt die Erhebung von Akute-Phase-Parametern zur Aktivitätsbeurteilung bei der RA in den Hintergrund, z.B. bei einer Therapie mit Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R)-Inhibitoren, die regelhaft zu einem deutlichen Absinken der CRP- und BSG-Werte führt und eine Normalisierung der CRP-Konzentrationen bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten bewirkt (101). Bei Behandlung mit IL-6R-Inhibitoren zeigte der DAS28-BSG deutlich höhere Remissionsraten gegenüber dem CDAI, bedingt durch die hohe Gewichtung der BSG in der DAS28-Formel. Der SDAI lieferte hier etwas höhere, aber insgesamt ähnliche Remissionsraten wie der CDAI (102).

Auf der anderen Seite ist das CRP ein wichtiger Parameter zur Messung der systemischen Entzündung bei der RA (103). Es wurde festgestellt, dass hohe CRP-Konzentrationen ein Prädiktor für radiographische Progression bei der RA sind (104, 105). Zudem wurde beobachtet, dass erhöhte CRP-Konzentrationen bei RA-Patientinnen und -Patienten mit einem gesteigerten Myokardinfarkt-Risiko assoziiert sind (106). Außerdem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der CRP-Werte und einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko bei der RA festgestellt (Erhöhung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 14% mit jedem mg/L CRP) (107). Dies sind gute Gründe, warum

CRP-Werte in der Krankheitsaktivitätsbeurteilung der RA Beachtung finden sollten. Der SDAI-Q enthält aktuelle CRP-Werte, ist ähnlich schnell verfügbar wie der CDAI und zeigte eine absolute Übereinstimmung mit dem SDAI in Bezug auf die Krankheitsaktivitätskategorien, weshalb der SDAI-Q als sinnvolle und präzise Alternative zum SDAI eingesetzt werden kann.

Aus der Überlegung heraus, dass keiner der DAS28-Scores zur Remissionsdefinition bei der RA empfohlen wird (im Gegensatz zum SDAI bzw. für das klinische Setting auch der CDAI) (48, 49) und der SDAI / SDAI-Q und CDAI auch ohne Computerprogramm / Taschenrechner berechnet werden können (36, 45, 46), sollte diesen Scores der Vorzug in der Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei der RA eingeräumt werden. Dennoch werden DAS28-BSG und DAS28-CRP von vielen Rheumatologinnen und Rheumatologen noch gerne zur Krankheitsaktivitätserfassung bei der RA eingesetzt und auch noch vom ACR (neben SDAI, CDAI und anderen Scores) empfohlen (33, 35). Daher wurde im Rahmen dieser Studie auch der DAS28-qCRP evaluiert (76).

Der DAS28-qCRP zeigte eine fast perfekte Übereinstimmung mit dem DAS28-CRP bezüglich identischer Krankheitsaktivitätskategorien, auch im Sinne des 95%-KI des gewichteten Cohen's Kappa von 0,97 – 1,00 (76) entsprechend der Grenzwerte von McHugh (91).

Für die Krankheitsaktivitätskategorien des DAS28-CRP und DAS28-qCRP wurden in dieser Studie die modifizierten Grenzwerte von Fleischmann et al. (43, 44) angewendet, um eine Korrektur für die systematisch niedrigeren DAS28-CRP-Werte im Vergleich zu den DAS28-BSG-Werten zu schaffen (40, 41, 42, 43, 44) und der Überschätzung der Remissionsraten mit dem DAS28-CRP gegenüber dem DAS28-BSG (40, 41, 42, 43) entgegenzuwirken. Auch in dieser Studie zeigten DAS28-CRP und DAS28-qCRP durchschnittlich niedrigere Zahlenwerte gegenüber dem DAS28-BSG (siehe Tabelle 2) (76). Trotz Anwendung der modifizierten Grenzwerte für den DAS28-CRP nach Fleischmann et al. (43, 44) lag eine deutliche Diskrepanz der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAS28-CRP und DAS28-BSG vor (insgesamt in 29% der Fälle) und der DAS28-CRP zeigte nach wie vor höhere Remissionsraten gegenüber dem DAS28-BSG an (siehe Tabelle 9). Auf Basis dieser Ergebnisse sollten DAS28-CRP und DAS28-BSG nicht als austauschbar für die Beurteilung der Krankheitsaktivität von RA-Patientinnen und -Patienten betrachtet werden (76).

4.2.4. Interpretation der Ergebnisse in der PsA-Gruppe

Der Q-DAPSA lieferte in 98% dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie wie der konventionelle DAPSA (77). Bei einem 95%-KI des gewichteten Cohen's Kappa von 0,95 bis 1,00 (77) liegt nach den Grenzwerten von McHugh (91) eine fast perfekte Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAPSA und Q-DAPSA vor. Passend zu den durchschnittlich etwas höheren CRP-Schnelltest-Werten zeigten sich im Durchschnitt minimal höhere Zahlenwerte für den Q-DAPSA im Vergleich zum DAPSA (77). Da der DAPSA als einfache Summe aus den einzelnen klinischen Parametern und dem CRP-Wert (in mg/dL) berechnet wird (63, 64), kann an der y-Achse im Bland-Altman-Plot für Q-DAPSA und DAPSA die Differenz zwischen CRP-Schnelltest und Routinelabor-CRP in mg/dL für die einzelnen Fälle abgelesen werden (siehe Abbildung 6). Hier zeigt sich, dass für die zwei Fälle mit unterschiedlichen Krankheitsaktivitätskategorien nur geringe Differenzen zwischen beiden CRP-Messmethoden vorlagen (2,0 mg/L und 0,3 mg/L). Interessanterweise befand sich nur ein einziger Datenpunkt außerhalb der 95%-Grenzen der Übereinstimmung (Q-DAPSA um 3,97 Punkte höher bzw. CRP-Schnelltest um 39,7 mg/L höher), der dennoch derselben Krankheitsaktivitätskategorie durch DAPSA und Q-DAPSA zugeordnet wurde.

Mit dem cDAPSA konnten 93% derselben Krankheitsaktivitätskategorie wie mit dem DAPSA zugeordnet werden und das 95%-KI des gewichteten Cohen's Kappa (0,88 – 0,98) (77) kann nach McHugh (91) als starke bis fast perfekte Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen cDAPSA und DAPSA interpretiert werden. Weil der CRP-Wert in mg/dL ohne Gewichtung in die DAPSA-Formel eingeht (63, 64), können an der y-Achse im Bland-Altman-Plot für cDAPSA und DAPSA (Abbildung 7) auch die Routinelabor-CRP-Werte in mg/dL abgelesen werden. Wie bereits ähnlich für SDAI und CDAI beschrieben, können auch beim Vergleich von DAPSA und cDAPSA hohe CRP-Werte (43,3 und 49,6 mg/L) zu unterschiedlichen Krankheitsaktivitätskategorien führen, aber trotz hoher CRP-Werte (125,0; 22,4 und 21,0 mg/L) kann auch dieselbe Krankheitsaktivitätskategorie zwischen cDAPSA und DAPSA erreicht werden. Auf der anderen Seite können niedrige CRP-Werte ($\leq 7,9$ mg/L) zu einer unterschiedlichen Krankheitsaktivitätsklassifikation führen, wenn die DAPSA- und cDAPSA-Werte nahe an den Grenzwerten für die einzelnen Krankheitsaktivitätskategorien liegen.

Van Mens et al. verglichen die Definitionen für Remission und niedrige Krankheitsaktivität durch unterschiedliche PsA-Krankheitsaktivitätsscores. Hier zeigte sich eine sehr hohe Übereinstimmung der Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität durch DAPSA und cDAPSA. Zudem wurde bei erfüllter Remission bzw. niedriger Krankheitsaktivität durch die einzelnen Scores ein ähnlicher Anteil an PsA-Patientinnen und -Patienten mit erhöhten CRP-Werten beobachtet. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgerten, dass das Therapieziel der PsA (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität) keine CRP-Werte einschließen müsse (108). Auch Goncalves et al. beobachteten eine sehr gute Übereinstimmung der Krankheitsaktivitätskategorien zwischen DAPSA und cDAPSA (in 88%) (109).

Auf der anderen Seite weisen mehrere Studien auf die Bedeutung des CRP als prognostischen Parameter bei der PsA hin (110, 111, 112). In einer Post-Hoc-Analyse von Gladman et al. zeigten die zeitlich gemittelten CRP-Konzentrationen eine signifikante Assoziation mit der radiographischen Progression von PsA-Patientinnen und -Patienten und ein erhöhter Baseline-CRP-Wert wurde als starker unabhängiger Risikofaktor für radiographische Progression identifiziert (110). Auch Borst et al. fanden eine signifikant höhere radiographische Progression bei PsA-Patientinnen und -Patienten mit im zeitlichen Mittel erhöhten CRP-Werten (≥ 5 mg/L) sowie bei Personen mit einem über die Zeit gemittelten SJC ≥ 2 . Am ausgeprägtesten war die radiographische Progression bei gemeinsamen Vorliegen von erhöhten CRP-Werten und klinischer Inflammation (als SJC ≥ 2) (111). Haroon et al. beobachteten bei der PsA, dass sowohl erhöhte CRP-Werte beim ersten Besuch in der rheumatologischen Klinik als auch kumulativ im Durchschnitt erhöhte CRP-Werte signifikant mit Erosionen in peripheren Gelenken, radiographischer Sakroiliitis und einem höheren Komorbiditätsindex assoziiert waren (112). Darüber hinaus wird auch in den offiziellen T2T-Empfehlungen zur PsA auf die Relevanz von laborchemischen Parametern wie dem CRP zur Remissionserfassung hingewiesen (17).

Zusammenfassend zeigte der cDAPSA eine sehr gute Übereinstimmung mit dem DAPSA bezüglich der Krankheitsaktivitätskategorien in dieser (77) und in anderen Studien (108, 109), die Übereinstimmung zwischen Q-DAPSA und DAPSA war jedoch noch etwas besser. Zusätzlich enthält der Q-DAPSA einen aktuellen CRP-Wert als wichtigen objektiven Parameter systemischer Inflammation und ist ähnlich schnell verfügbar wie der cDAPSA, sodass der Q-DAPSA eine weitere Alternative zur Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei der PsA darstellen kann.

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Stärken und Schwächen auf, die in den folgenden Abschnitten thematisiert werden sollen.

Bezüglich der Durchführung des CRP-Schnelltests können einige potenzielle Limitationen genannt werden. Zum einen wurde als Probenmaterial bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten Vollblut aus dem Blutentnahmesystem verwendet. Die Verwendung von EDTA- oder Heparin-Vollblut oder kapillärem Blut aus der Fingerbeere als Probenmaterial hätte aber vielleicht eine bessere Übereinstimmung mit dem Routinelabor-CRP ergeben. Auch hätte sich so eventuell keine Tendenz für höhere CRP-Schnelltest-Werte gegenüber dem Routinelabor-CRP gezeigt, da die potenzielle Fehlerquelle der Blutgerinnung im Blutentnahmesystem ausgeschlossen wäre. Des Weiteren wurden die CRP-Schnelltests allesamt durch Klinikmitarbeitende durchgeführt und nicht durch geschultes Laborpersonal. Dies könnte eine höhere Rate an Fehlern bei der Testdurchführung und allgemein eine geringere Standardisierung bedingt haben, was die interne Validität geschwächt haben könnte. Außerdem könnte das multizentrische Studiensetting eine geringere Standardisierung der Arbeitsabläufe und Testdurchführung bewirkt haben. Auf der anderen Seite trägt die CRP-Schnelltest-Durchführung durch Klinikmitarbeitende und das multizentrische Studiendesign zu einer besseren Generalisierbarkeit der Ergebnisse bei, da die Performance des CRP-Schnelltests somit an mehreren Standorten untersucht wurde und sich die Anwendung von Point-of-Care-Tests prinzipiell an Personal ohne Laborerfahrung richtet.

Eine weitere Limitation könnte sein, dass für die Studienteilnahme keine Klassifikationskriterien der entsprechenden Erkrankungen erfüllt sein mussten, sondern die klinische Diagnose einer axialen SpA, RA oder PsA ausreichend war. Klassifikationskriterien in der Rheumatologie zielen darauf ab, eine homogene Studienpopulation zu schaffen, und haben damit eine hohe Spezifität und eine geringere Sensitivität. Daher sind im klinischen Setting nicht bei allen Patientinnen und Patienten die entsprechenden Klassifikationskriterien, trotz Vorliegen der entsprechenden rheumatologischen Erkrankung, erfüllt. Dieser Umstand stärkt daher die externe Validität unserer Daten, da die Studienpopulation der klinischen Realität vermutlich sehr nahe kommt.

Der DAS28 in seiner ursprünglich publizierten Variante beinhaltet das GH, also das Patientenurteil zur allgemeinen Gesundheit (34). Im Rahmen dieser Studie wurden die DAS28-Scores jedoch mit dem PGA, also dem globalen Patientenurteil zur Krankheitsaktivität, anstelle des GH berechnet, entsprechend der Formeln in den ACR-Empfehlungen von 2012 (35). Die Verwendung von PGA anstelle von GH könnte eventuell zur gleichsinnigen Veränderung der Zahlenwerte der einzelnen DAS28-Scores beigetragen haben, wodurch die Vergleichbarkeit der DAS28-Scores untereinander jedoch keineswegs beeinträchtigt wird. Die Ergebnisse zum Vergleich der DAS28-Scores sind daher als valide zu betrachten.

Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass die Evaluation der CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores im Rahmen einer Querschnittsstudie erfolgt ist (75, 76, 77) und keine Daten zur longitudinalen Vergleichbarkeit erhoben wurden. Im Langzeitverlauf kann insbesondere die sog. „Sensitivity to change“ untersucht werden, d.h. die Fähigkeit eines Messinstruments zur Erfassung von Zustandsveränderungen, unabhängig davon ob diese bedeutsam für die klinische Entscheidungsfindung sind (113), sowie die „Responsiveness“ eines Messinstruments, d.h. die Fähigkeit zur Erfassung klinisch bedeutsamer Veränderungen (113). Außerdem kann kritisiert werden, dass die Fallzahl der RA- und PsA-Gruppe mit 100 und 104 Patientinnen und Patienten eher klein war (76, 77). Bei der axialen SpA wird der ASDAS-Q bereits im Langzeitverlauf in der AScalate-Studie (NCT03906136) angewendet (75, 114), sodass hier hoffentlich bald Daten zur longitudinalen Performance des ASDAS-Q folgen werden. Bei der RA und PsA wurden SDAI-Q und Q-DAPSA hier zunächst im Rahmen von Pilotprojekten untersucht; aufgrund der sehr guten Übereinstimmung beider Scores mit dem SDAI bzw. DAPSA in der aktuellen Studie können auch der SDAI-Q und Q-DAPSA in Zukunft im Langzeitverlauf und in größeren Kohorten untersucht werden (76, 77).

Alle Studienzentren dieser multizentrischen Studie lagen innerhalb von Berlin, was als weitere Limitation aufgefasst werden könnte. Jedoch waren sowohl zwei Standorte einer Universitätsklinik als auch ambulante rheumatologische Praxen beteiligt und die Messung der Routinelabor-CRP-Werte erfolgte durch mehrere unterschiedliche Labore. Daher wären die Ergebnisse vermutlich sehr ähnlich, wenn auch Studienzentren in anderen Städten Deutschlands Patientinnen und Patienten rekrutiert hätten (75, 76, 77).

Eine vorbekannte klinisch relevante Anämie mit Hb-Konzentration < 10 g/dL stellte ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme dar, was als Schwachpunkt diskutiert werden kann. Die Wahl dieses Ausschlusskriteriums erfolgte, um Patientinnen und Patienten mit vorbekannter klinisch relevanter Anämie nicht durch weitere Blutentnahmen zu belasten, falls das Blutentnahmesystem nicht mehr für die Durchführung des CRP-Schnelltests zur Verfügung gestanden hätte (76). Zudem wurde leider nicht erfasst, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund des Zutreffens eines der beiden Ausschlusskriterien (vorbekannte Anämie mit Hb < 10 g/dL oder Zeichen einer akuten Infektion) nicht zur Studienteilnahme berechtigt waren (77). Laut Bedienungsanleitung des eingesetzten CRP-Schnelltests ist bei Verwendung von Vollblutproben keine Messung für Hämatokrit-Werte $< 15\%$ möglich (78), wobei eine derartig ausgeprägte Anämie in der klinischen Praxis vermutlich nur sehr selten anzutreffen ist. In der Vorstudie zum ASDAS-Q wurde der „QuikRead go“-CRP-Schnelltest bei 137 Personen mit Verdacht auf axiale SpA (darunter dann 50 Patientinnen und Patienten mit bestätigter axialer SpA-Diagnose) evaluiert, wobei eine vorbekannte Anämie hier kein Ausschlusskriterium war; trotz einer weniger sensitiven unteren Nachweisgrenze des eingesetzten CRP-Schnelltests (von 5 mg/L) war dessen Performance ähnlich im Vergleich zur aktuellen Studie (79). Insgesamt ist damit nicht von einer veränderten Performance des CRP-Schnelltests beim Großteil der Patientinnen und Patienten mit vorliegender Anämie auszugehen. Aufgrund des sehr niedrigen benötigten Probenvolumens von 10 Mikrolitern (78) und der insgesamt guten Performance des CRP-Schnelltests zur Berechnung von Krankheitsaktivitätsscores in dieser Studie scheint die Untersuchung von CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores in zukünftigen Studien auch bei rheumatologischen Patientinnen und Patienten mit vorbekannter klinisch relevanter Anämie ethisch vertretbar. Daher kann die Datenlage zu CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores in Zukunft hoffentlich auch auf diese Personengruppe erweitert werden.

Als abschließender Kritikpunkt wurden nur relativ wenige Patientinnen und Patienten mit höheren Routinelabor-CRP-Werten > 20 mg/L eingeschlossen und der Großteil der Studienpopulation hatte Werte < 10 mg/L. Dadurch ist die Beurteilung der CRP-Schnelltest-Performance für CRP-Werte > 20 mg/L nur eingeschränkt möglich, da hier einfach weniger Datenpunkte zum Vergleich von Routinelabor-CRP und CRP-Schnelltest vorliegen. Allerdings lag auch bei einem hohen Anteil der Studienteilnehmenden eine gut kontrollierte Krankheitsaktivität vor, d.h. entweder Remission / inaktive Erkrankung oder niedrige

Krankheitsaktivität (mit dem ASDAS-CRP bei 50,6% in der axialen SpA-Gruppe, mit dem SDAI bei 59,0% in der RA-Gruppe und mit dem DAPSA bei 73,1% in der PsA-Gruppe). Dieser relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit suffizienter Kontrolle der Krankheitsaktivität und der Umstand, dass bei Symptomen einer akuten Infektion keine Studienteilnahme möglich war, können die vergleichsweise niedrige Anzahl von Routinelabor-CRP-Werten > 20 mg/L erklären.

4.4 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Bei der RA wird die Durchführung eines T2T-Konzeptes in den EULAR-Management-Empfehlungen klar befürwortet (71), während die Leitlinien des ACR eine starke Empfehlung für das T2T-Konzept bei bDMARDs/tsDMARDs-naiven Patientinnen und Patienten aussprechen und für Patientinnen und Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf bDMARDs oder tsDMARDs die Anwendung einer T2T-Strategie nur unter Vorbehalt empfehlen (115). Auch bei der PsA wird die Umsetzung einer T2T-Strategie in den Management-Empfehlungen der EULAR angeraten (73), die Leitlinien von ACR / National Psoriasis Foundation (NPF) geben eine bedingte Empfehlung für die Verwendung einer T2T-Strategie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA (116). Bei der axialen SpA zeigte das einzige bisher publizierte RCT zum T2T-Konzept keine signifikante Überlegenheit einer TC/T2T-Strategie in Bezug auf den primären Endpunkt (74). Die AScalate-Studie stellt ein weiteres RCT zur Wirksamkeitsuntersuchung einer T2T-Strategie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer SpA dar (114), wobei die ersten Ergebnisse hoffentlich bald verfügbar sind.

Für die korrekte Umsetzung des T2T-Konzeptes benötigt man in jedem Falle Krankheitsaktivitätsscores mit entsprechend definierten Krankheitsaktivitätskategorien, die das Konstrukt „Krankheitsaktivität“ für die spezifische Erkrankung adäquat erfassen und gleichzeitig einfach zu erheben und ausreichend schnell verfügbar sind, um konsequent auf die so gemessene Krankheitsaktivität zu reagieren. Die in dieser Arbeit vorgeschlagenen CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores können einen Beitrag zur verbesserten Umsetzung einer stringenten T2T-Strategie leisten, da sie auf etablierten Krankheitsaktivitätsscores basieren, das CRP als objektiven Parameter der systemischen Inflammation enthalten und dennoch schnell verfügbar sind.

Auch wenn die alleinige Betrachtung des CRP zur Aktivitätsbeurteilung in manchen Situationen (z.B. bei Therapie mit IL-6R-Inhibitoren (101)) zu falschen Rückschlüssen führen kann, erlaubt die Einbettung des CRP (oder CRP-Schnelltest-Wertes) in Krankheitsaktivitätsscores die Betrachtung einer zusätzlichen Aktivitätskomponente. Dies kann insbesondere hilfreich sein bei eher „indolenten“ Patientinnen und Patienten, die z.B. einen hohen SJC (bei RA / PsA) oder ein ausgeprägtes Knochenmarksödem im MRT der Iliosakralgelenke zeigen (bei axialer SpA), aber trotzdem niedrige Werte in den subjektiven Patientenurteilen ankreuzen. Außerdem könnte die Betrachtung eines CRP- oder CRP-Schnelltest-Wertes in der Aktivitätsbeurteilung von Patientinnen und Patienten mit komorbider Fibromyalgie hilfreich sein.

In der AScalate-Studie wird der ASDAS-Q bereits in der T2T-Gruppe eingesetzt, um entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen (75, 114). Auch SDAI-Q und Q-DAPSA können in Zukunft in klinischen Studien eingesetzt werden und hier die Umsetzung des T2T-Konzeptes erleichtern. Auch in der klinischen Routine mit limitierten Zeit- und Personalressourcen im Vergleich zum Studiensetting könnten die CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores hilfreich sein: Vor dem Ambulanztermin könnten Patientinnen und Patienten die Patientenangaben der Krankheitsaktivitätsscores ausfüllen (z.B. BASDAI-Fragebogen, PGA, Patientenurteil zu Schmerzen) und der CRP-Schnelltest könnte anhand einer kapillären Blutprobe durch eine Pflegekraft durchgeführt werden. Im eigentlichen Arzttermin könnten die ärztlichen Angaben (z.B. TJC, SJC, PhGA) ergänzt werden, der CRP-Schnelltest-basierte Score berechnet werden und – falls erforderlich – Therapieanpassungen im Sinne des T2T-Konzeptes getroffen werden. Außerdem könnte der CRP-Schnelltest zur Aktivitätsbeurteilung bei der axialen SpA, RA und PsA auch in Regionen eingesetzt werden, an denen der Zugang zu Laboren limitiert ist bzw. eine erschwerte Transportlogistik besteht.

5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend wurden in dieser prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie anerkannte Krankheitsaktivitätsscores bei Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA auf Basis eines quantitativen CRP-Schnelltests evaluiert.

In der gesamten Studienpopulation zeigten sich durchschnittlich etwas höhere Werte für den CRP-Schnelltest im Vergleich zum Routinelabor-CRP. Dies hatte jedoch keinen bzw. nur einen minimalen Effekt auf die Krankheitsaktivitätsklassifikation der CRP-Schnelltest-basierten Scores.

Der SDAI-Q zeigte eine absolute Übereinstimmung mit dem SDAI bezüglich Krankheitsaktivitätskategorien (76); ASDAS-Q, DAS28-qCRP und Q-DAPSA lieferten eine fast perfekte Übereinstimmung zu den entsprechenden Scores mit Routinelabor-CRP in Hinblick auf die Krankheitsaktivitätsklassifikation (75, 76, 77).

Die hier untersuchten CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores erlauben damit eine präzise Einschätzung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu den konventionellen Scores bei Patientinnen und Patienten mit axialer SpA, RA und PsA. Gleichzeitig sind sie aufgrund der Verwendung eines CRP-Schnelltests zeitnah verfügbar und enthalten im Gegensatz zu rein klinisch basierten Scores das CRP als objektiven Parameter systemischer Inflammation. Dadurch können CRP-Schnelltest-basierte Scores die konsequente Umsetzung des T2T-Konzeptes in der klinischen Routine erleichtern und zugleich in klinischen Studien bei axialer SpA, RA und PsA eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Sieper J and Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390(10089): 73-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
2. Proft F and Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10(5-6): 129-139. DOI: 10.1177/1759720x18773726.
3. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B and van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(12): 1511-1521. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
4. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R and Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 196. DOI: 10.1186/s13075-016-1093-z.
5. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J and Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2): 569-578. DOI: 10.1002/art.21619.
6. Calin A, Porta J, Fries JF and Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977; 237(24): 2613-2614.
7. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I and Rudwaleit M. 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* 2009; 68(6): 784-788. DOI: 10.1136/ard.2008.101501.
8. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D and van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(5): e12913. DOI: 10.1111/eci.12913.
9. Lim CSE, Sengupta R and Gaffney K. The clinical utility of human leucocyte antigen B27 in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(6): 959-968. DOI: 10.1093/rheumatology/kex345.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J and Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5): 535-543. DOI: 10.1136/ard.2003.011247.
11. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K and Sieper J. 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* 2009; 68(6): 770-776. DOI: 10.1136/ard.2009.108217.

12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J and Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 777-783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.

13. van der Linden S, Valkenburg HA and Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 361-368. DOI: 10.1002/art.1780270401.

14. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P and Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-2291.

15. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J and Sieper J. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis. *Z Rheumatol* 2003; 62(3): 264-273. DOI: 10.1007/s00393-003-0522-y.

16. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease PJ, Dougados M, Kiltz U, Landewé RBM, Baraliakos X, Bautista-Molano W, Chiowchanwisawakit P, Dagfinrud H, Fallon L, Garrido-Cumbrera M, Gensler L, ElZorkany BK, Haroon N, Kwan YH, Machado PM, Maksymowych W, Molto A, de Peyrecave N, Poddubnyy D, Protopopov M, Ramiro S, Song IH, van Weely S and van der Heijde D. Instrument selection for the ASAS core outcome set for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(6): 763-772. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222747.

17. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewe R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K and van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1): 3-17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.

18. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J and Landewe R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12): 1811-1818. DOI: 10.1136/ard.2008.100826.

19. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S and van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score

(ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 18-24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870.

20. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D and van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1): 47-53. DOI: 10.1136/ard.2010.138594.

21. Molto A, Gossec L, Meghnathi B, Landewé RBM, van der Heijde D, Atagunduz P, Elzorkany BK, Akkoc N, Kiltz U, Gu J, Wei JCC and Dougados M. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1): 124-127. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212178.

22. Machado PM, Landewé R, van der Heijde D and Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(10): 1539-1540. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213184.

23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewé RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Géher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, López-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Nissen MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N and van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

24. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M and Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(12): 2114-2118. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209209.

25. Smolen JS, Aletaha D and McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

26. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G and Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 1: S18-24. DOI: 10.1016/s0720-048x(98)00038-2.

27. de Brito Rocha S, Baldo DC and Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* 2019; 59(1): 2. DOI: 10.1186/s42358-018-0042-8.

28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F and Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1580-1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.

29. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O and Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1242-1249. DOI: 10.1002/art.24433.

30. Welsing PMJ, Landewé RBM, van Riel PLCM, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, Swinkels HL and van der Heijde DMFM. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2082-2093. DOI: 10.1002/art.20350.

31. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A and Strangfeld A. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 415-421. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204021.

32. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compan MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Ostor A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M and van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

33. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, O'Dell JR, Ranganath VK, Limanni A, Suter LG and Michaud K. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71(12): 1540-1555. DOI: 10.1002/acr.24042.

34. Prevoe ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB and van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-48. DOI: 10.1002/art.1780380107.

35. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR and Kazi S. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 640-647. DOI: 10.1002/acr.21649.

36. Aletaha D and Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): S100-108.

37. Fransen J, Creemers MCW and Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission

- criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10): 1252-1255. DOI: 10.1093/rheumatology/keh297.
38. van Gestel AM, Haagsma CJ and van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1845-1850. DOI: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::aid-art17>3.0.co;2-k.
39. Fransen J, Welsing PMJ, De Keijzer RMH and Van Riel PLCM. Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004; 62 (Suppl 1): 151.
40. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K and Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1221-1226. DOI: 10.1136/ard.2006.063834.
41. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PL and van de Laar MA. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol* 2014; 33(6): 783-789. DOI: 10.1007/s10067-014-2538-x.
42. Hensor EM, Emery P, Bingham SJ and Conaghan PG. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1521-1529. DOI: 10.1093/rheumatology/keq117.
43. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L and Bananis E. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1132-1137. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204920.
44. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L and Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open* 2017; 3(1): e000382. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000382.
45. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL and Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 244-257. DOI: 10.1093/rheumatology/keg072.
46. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K and Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4): R796-806. DOI: 10.1186/ar1740.
47. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T and Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2625-2636. DOI: 10.1002/art.21235.

48. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewe R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A and Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 404-413. DOI: 10.1136/ard.2011.149765.
49. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, Smolen JS and Felson DT. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 74-80. DOI: 10.1136/ard-2022-223413.
50. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D and Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18(6): 311-325. DOI: 10.1038/s41584-022-00776-6.
51. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, Leung YY, deWit M, Scher JU and Mease PJ. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 59. DOI: 10.1038/s41572-021-00293-y.
52. Dauth S, Klippstein M and Köhm M. Psoriasisarthritis: Klinische Herausforderungen und medikamentöses Management. *Z Rheumatol* 2023; 82(3): 220-232. DOI: 10.1007/s00393-023-01326-5.
53. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R and Alvarez D. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(5): 729-735. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.023.
54. Reich K, Krüger K, Mössner R and Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160(5): 1040-1047. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.
55. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, Shaddick G and McHugh N. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(12): 2109-2113. DOI: 10.1093/rheumatology/kex323.
56. Moll JM and Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1): 55-78. DOI: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
57. Khan M, Schentag C and Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol* 2003; 30(5): 1022-1026.
58. Eder L and Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(3): 316. DOI: 10.1007/s11926-013-0316-4.

59. Ritchlin CT, Colbert RA and Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(10): 957-970. DOI: 10.1056/NEJMra1505557.
60. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM and Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(9): 2199-2206. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa062.
61. Gialouri CG and Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. *Clin Rheumatol* 2021; 40(11): 4427-4435. DOI: 10.1007/s10067-021-05774-9.
62. Coates LC, Fransen J and Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 48-53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053.
63. Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, Pflugbeil S, Aletaha D and Smolen JS. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 546-549. DOI: 10.1136/ard.2009.117945.
64. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D and Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(8): 1441-1447. DOI: 10.1136/ard.2009.122259.
65. Smolen JS, Schoels M and Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(5 Suppl 93): S48-50.
66. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F and Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 811-818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207507.
67. Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(3): 297-302. DOI: 10.1097/bor.0000000000000284.
68. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W and Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9430): 263-269. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16676-2.
69. Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I and van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9): 1294-1298. DOI: 10.1136/ard.2004.030924.
70. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, Blaauw AA and Bijlsma JW. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11): 1443-1449. DOI: 10.1136/ard.2007.071092.

71. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, Edwards CJ, Hyrich KL, Pope JE, de Souza S, Stamm TA, Takeuchi T, Verschueren P, Winthrop KL, Balsa A, Bathon JM, Buch MH, Burmester GR, Buttgerit F, Cardiel MH, Chatzidionysiou K, Codreanu C, Cutolo M, den Broeder AA, El Aoufy K, Finckh A, Fonseca JE, Gottenberg JE, Haavardsholm EA, Iagnocco A, Lauper K, Li Z, McInnes IB, Mysler EF, Nash P, Poor G, Ristic GG, Rivellese F, Rubbert-Roth A, Schulze-Koops H, Stoilov N, Strangfeld A, van der Helm-van Mil A, van Duuren E, Vliet Vlieland TPM, Westhovens R and van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 3-18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356.
72. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG and Helliwell PS. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10012): 2489-2498. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00347-5.
73. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke WH, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van den Bosch FE, van der Heijde D and Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 700-712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
74. Molto A, López-Medina C, Van den Bosch FE, Boonen A, Webers C, Dernis E, van Gaalen FA, Soubrier M, Claudepierre P, Baillet A, Starmans-Kool M, Spoorenberg A, Jacques P, Carron P, Joos R, Lenaerts J, Gossec L, Pouplin S, Ruysse-Witrand A, Sparsa L, van Tubergen A, van der Heijde D and Dougados M. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis* 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219585.
75. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720x221085951. DOI: 10.1177/1759720x221085951.
76. Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720x221114107. DOI: 10.1177/1759720x221114107.
77. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V,

- Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Evaluation of the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: a prospective multicentre cross-sectional study. *RMD Open* 2022; 8(2). DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002626.
78. QuikRead go wrCRP+Hb IFU (GB, DE, FR, IT), 146255, 152633: Assay Procedure / Testverfahren, https://www.aidian.de/uploads/COM-Documents-and-materials/QuikRead-go/QuikRead-go-wrCRPHb/IFUs/146364-10_QR_go_wrCRPHb_ENDEFRICT_web.pdf (accessed April 22, 2023).
79. Proft F, Muche B, Spiller L, Rios Rodriguez V, Rademacher J, Weber AK, Luders S, Protopopov M, Redeker I, Spiller I, Sieper J and Poddubnyy D. Performance of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2019. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.07.007.
80. The World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (1964, accessed April 3, 2020).
81. European Medicines Agency / Committee for Human Medicinal Products. Guideline for good clinical practice E6(R2), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf (2016, accessed April 4, 2020).
82. Murphy K and Weaver C. Janeway Immunologie. 9. ed. Berlin: Springer Spektrum, 2018, pp.179-185.
83. QuikRead go Technical Specifications (DE), <https://www.aidian.de/uploads/DE-Broschuren-und-Dokumente/QuikRead-go/9117-DE-QuikRead-go-Technical-Specifications.pdf> (accessed April 25, 2023).
84. Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, van Gaalen FA, Roux C and van der Heijde D. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2): 408-413. DOI: 10.1002/art.38921.
85. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J and van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 249-251. DOI: 10.1136/ard.2010.133488.
86. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Hopstaken RM, van Delft S, Kooijman-Buiting AM, de Groot JA and De Wit NJ. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(8): 627-634. DOI: 10.3109/00365513.2013.841985.
87. Calarco S, Fernandez-Carballo BL, Keller T, Weber S, Jakobi M, Marsall P, Schneiderhan-Marra N and Dittrich S. Analytical performance of 17 commercially available point-of-care tests for CRP to support patient management at lower levels of

- the health system. *PLoS One* 2023; 18(1): e0267516. DOI: 10.1371/journal.pone.0267516.
88. Brouwer N and van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 195-201. DOI: 10.1016/j.cca.2014.10.028.
89. Hernández-Bou S, Trenchs V, Vanegas MI, Valls AF and Luaces C. Evaluation of the bedside Quikread go® CRP test in the management of febrile infants at the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(7): 1205-1211. DOI: 10.1007/s10096-017-2910-2.
90. Koo TK and Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15(2): 155-163. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
91. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 2012; 22(3): 276-282.
92. Aranda-Valera IC, Garrido-Castro JL, Ladehesa-Pineda L, Vazquez-Mellado J, Zarco P, Juanola X, Gonzalez-Navas C, Font-Ugalde P and Castro-Villegas MC. How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI-based ASDAS formula. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(7): 1545-1549. DOI: 10.1093/rheumatology/kez480.
93. Ortolan A, Ramiro S, van Gaalen F, Kvien TK, Landewe RBM, Machado PM, Ruysen-Witrand A, van Tubergen A, Bastiaenen C and van der Heijde D. Development and validation of an alternative ankylosing spondylitis disease activity score when patient global assessment is unavailable. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(2): 638-648. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa241.
94. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Buschiazzo EE, Maldonado Cocco JA and Citera G. A simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012; 31(11): 1599-1603. DOI: 10.1007/s10067-012-2056-7.
95. Schneeberger EE, Zamora N and Citera G. SASDAS (simplified version of ankylosing spondylitis disease activity score)-ESR performance and development of SASDAS-CRP and their agreement with ASDAS-ESR and ASDAS-CRP in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(11): 2865-2866. DOI: 10.1007/s10067-016-3342-6.
96. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F and Landewé R. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1455-1461. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205178.
97. Machado P, Landewe RB, Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Hsu B, Baker D and van der Heijde D. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(12): 2002-2005. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201999.

98. Marona J, Sepriano A, Rodrigues-Manica S, Pimentel-Santos F, Mourão AF, Gouveia N, Branco JC, Santos H, Vieira-Sousa E, Vinagre F, Tavares-Costa J, Rovisco J, Bernardes M, Madeira N, Cruz-Machado R, Roque R, Silva JL, Marques ML, Ferreira RM and Ramiro S. Eligibility criteria for biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis: going beyond BASDAI. *RMD Open* 2020; 6(1). DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001145.
99. Hodkinson B, Musenge E and Tikly M. Tight control of rheumatoid arthritis in a resource-constrained setting: a randomized controlled study comparing the clinical disease activity index and simplified disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(6): 1033-1038. DOI: 10.1093/rheumatology/keu443.
100. Martins FM, da Silva JA, Santos MJ, Vieira-Sousa E, Duarte C, Santos H, Costa JA, Pimentel-Santos FM, Cunha I, Cunha Miranda L, Nóvoa T, Cruz M, Bernardes M, Araujo D, Pereira Silva JA, Silva JC, Branco JC, Gomes JA, Faustino A, Fonseca JE and Canhão H. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(2): 286-291. DOI: 10.1093/rheumatology/keu313.
101. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T and Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
102. Smolen JS and Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 43-52. DOI: 10.1002/art.27740.
103. Pope JE and Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51(1): 219-229. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
104. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD and Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(10): 924-927. DOI: 10.1136/ard.60.10.924.
105. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, Saevarsdottir S, Visser K, Aletaha D, Combe B and Fautrel B. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(8): 1842-1852. DOI: 10.1093/rheumatology/kez542.
106. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, Millan IY, Crowson CS and Curtis JR. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(7): 1301-1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
107. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, Ollier WE, Martin J and Llorca J. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in

patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(1): 125-132. DOI: 10.1002/art.22482.

108. van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk AWR, Baeten D and Coates LC. Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 251-257. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211998.

109. Gonçalves RSG, de Almeida Martins LM, de Ataíde Mariz H, Dantas AT and Duarte A. DAPSA versus cDAPSA: Do we need to use CRP? *Ann Rheum Dis*. England, 2020, pp.e142.

110. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ and Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3): R113. DOI: 10.1186/ar3049.

111. Borst C, Alasti F, Smolen JS and Aletaha D. Role of clinical and biochemical inflammation in structural progression of patients with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021; 7(3). DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002038.

112. Haroon M, Gallagher P, Ahmad M and FitzGerald O. Elevated CRP even at the first visit to a rheumatologist is associated with long-term poor outcomes in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2020; 39(10): 2951-2961. DOI: 10.1007/s10067-020-05065-9.

113. Liang MH. Longitudinal construct validity: establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments. *Med Care* 2000; 38(9 Suppl): li84-90.

114. Poddubnyy D, Hammel L, Heyne M, Veit J, Jentzsch C and Baraliakos X. Treat-to-target strategy with secukinumab as a first-line biological disease modifying anti-rheumatic drug compared to standard-of-care treatment in patients with active axial spondyloarthritis: protocol for a randomised open-label phase III study, AScalate. *BMJ Open* 2020; 10(9): e039059. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039059.

115. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, Huston KK, Kerr G, Kremer J, Nakamura MC, Russell LA, Singh JA, Smith BJ, Sparks JA, Venkatachalam S, Weinblatt ME, Al-Gibbawi M, Baker JF, Barbour KE, Barton JL, Cappelli L, Chamseddine F, George M, Johnson SR, Kahale L, Karam BS, Khamis AM, Navarro-Millán I, Mirza R, Schwab P, Singh N, Turgunbaev M, Turner AS, Yaacoub S and Akl EA. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(7): 1108-1123. DOI: 10.1002/art.41752.

116. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, Dubreuil M, Dunham J, Husni ME, Kenny S, Kwan-Morley J, Lin J, Marchetta P, Mease PJ, Merola JF, Miner J, Ritchlin CT, Siaton B, Smith BJ, Van Voorhees AS, Jonsson AH, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Coates LC, Gottlieb A, Magrey M, Nowell WB, Orbai AM, Reddy SM, Scher JU, Siegel E, Siegel M, Walsh JA, Turner AS and Reston J. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(1): 5-32. DOI: 10.1002/art.40726.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Schally, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Evaluation von CRP-Schnelltest-basierten Krankheitsaktivitätsscores bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: eine prospektive multizentrische Querschnittsstudie; Evaluation of quick CRP-based disease activity scores of inflammatory-rheumatic diseases: a prospective multicentre cross-sectional study] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Julia Schally hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022.

Beitrag im Einzelnen:

- Mithilfe bei der Erstellung der Patientenbögen (case report forms - CRFs)
- Datenerhebung im Rahmen der AQUA-Studie, Durchführung des CRP-Schnelltests bei vielen Studienteilnehmenden
- Erstellung der Primärdaten-Tabelle und Eingabe der Primärdaten
- Einweisung von externen Zentren in die Studienabläufe und Durchführung des CRP-Schnelltests; Ansprechpartner für externe Zentren bei Fragen während der Rekrutierungsphase
- Statistische Analyse, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen in der Publikation (bei der Planung der statistischen Analysen und bei diesbezüglichen Fragen Unterstützung durch die Statistikerin des Instituts, Maryna Verba, sowie durch Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy, PD Dr. med. Fabian Proft und durch Murat Torgutalp; durch Maryna Verba erfolgte auch eine Kontrolle meiner statistischen Auswertungen).
- Verfassen der ersten Version des Manuskripts mit Unterstützung durch meinen Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Umsetzung der Korrekturvorschläge für das Manuskript durch die Koautorinnen und Koautoren der Publikation gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Vornahme von Korrekturen am Manuskript im Rahmen des Peer Review Prozesses gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft

Publikation 2: Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D, Proft F. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022.

Beitrag im Einzelnen:

- Mithilfe bei der Erstellung der Patientenbögen (case report forms - CRFs)
- Datenerhebung im Rahmen der AQUA-Studie, Durchführung des CRP-Schnelltests bei vielen Studienteilnehmenden
- Erstellung der Primärdaten-Tabelle und Eingabe der Primärdaten
- Einweisung von externen Zentren in die Studienabläufe und Durchführung des CRP-Schnelltests; Ansprechpartner für externe Zentren bei Fragen während der Rekrutierungsphase

- Statistische Analyse, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen in der Publikation (bei der Planung der statistischen Analysen und bei diesbezüglichen Fragen Unterstützung durch die Statistikerin des Instituts, Maryna Verba, sowie durch Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy, PD Dr. med. Fabian Proft, und durch Murat Torgutalp; durch Maryna Verba erfolgte auch eine Kontrolle meiner statistischen Auswertungen).
- Verfassen der ersten Version des Manuskripts mit Unterstützung durch meinen Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Umsetzung der Korrekturvorschläge für das Manuskript durch die Koautorinnen und Koautoren der Publikation gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Einreichung des Manuskripts bei den Journalen; bei Fragen Unterstützung durch meinen Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Vornahme von Korrekturen am Manuskript im Rahmen des Peer Review Prozesses gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft

Publikation 3: Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D. Evaluation of the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: a prospective multicentre cross-sectional study. *RMD Open*, 2022.

(Geteilte Erstautorenschaft zwischen PD Dr. med. Fabian Proft und Julia Schally)

Beitrag im Einzelnen:

- Mithilfe bei der Erstellung der Patientenbögen (case report forms - CRFs)
- Datenerhebung im Rahmen der AQUA-Studie, Durchführung des CRP-Schnelltests bei vielen Studienteilnehmenden
- Erstellung der Primärdaten-Tabelle und Eingabe der Primärdaten
- Einweisung von externen Zentren in die Studienabläufe und Durchführung des CRP-Schnelltests; Ansprechpartner für externe Zentren bei Fragen während der Rekrutierungsphase
- Statistische Analyse, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen in der Publikation (bei der Planung der statistischen Analysen und bei diesbezüglichen Fragen Unterstützung durch die Statistikerin des Instituts, Maryna Verba, sowie durch Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy, PD Dr. med. Fabian Proft und durch Murat Torgutalp; durch Maryna Verba erfolgte auch eine Kontrolle meiner statistischen Auswertungen).
- Verfassen der ersten Version des Manuskripts mit Unterstützung durch meinen Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Umsetzung der Korrekturvorschläge für das Manuskript durch die Koautorinnen und Koautoren der Publikation gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Einreichung des Manuskripts bei den Journalen; bei Fragen Unterstützung durch meinen Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft
- Vornahme von Korrekturen am Manuskript im Rahmen des Peer Review Prozesses gemeinsam mit meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Fabian Proft

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar(e) der Publikation(en)



Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study

Fabian Proft , Julia Schally , Henning Christian Brandt, Jan Brandt-Juergens, Gerd Rüdiger Burmester , Hiltrun Haibel , Henriette Käding, Kirsten Karberg, Susanne Lüders, Burkhard Muche, Mikhail Protopopov, Judith Rademacher , Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp , Maryna Verba, Silke Zinke and Denis Poddubny

Ther Adv Musculoskelet Dis
2022, Vol. 14: 1–13
DOI: 10.1177/
1759720221085951
© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

Abstract

Objectives: The objective of the study was to validate the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) based on a quick quantitative C-reactive protein (qCRP) assay (ASDAS-Q) in a multicentre, prospective, cross-sectional study in patients with axial spondyloarthritis (axial SpA).

Methods: Disease activity assessment was performed in prospectively recruited patients with axial SpA. Routine laboratory CRP was determined in the central laboratory of each study centre, while quick qCRP and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured locally. Consequently, ASDAS-CRP, ASDAS-Q using the qCRP and ASDAS-ESR were calculated. The absolute agreement on the disease activity category ascertainment was analysed with cross-tabulations and weighted Cohen's kappa. Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficients (ICCs) were used to analyse the criterion validity.

Results: Overall, 251 axial SpA patients were included in the analysis. The mean qCRP value (6.34 ± 11.13 mg/l) was higher than that of routine laboratory CRP (5.26 ± 9.35 mg/l). The ICC for routine laboratory CRP versus qCRP was 0.985 [95% confidence interval (CI): 0.972–0.991]. Comparing ASDAS-Q with ASDAS-CRP, 242 of 251 (96.4%) patients were assigned to the same disease activity categories with a weighted Cohen's kappa of 0.966 [95% CI: 0.943–0.988] and ICC of 0.997 [95% CI: 0.994–0.999].

Conclusions: ASDAS-Q showed an almost perfect agreement with ASDAS-CRP in the assignment to specific disease activity categories. Consequently, ASDAS-Q using the qCRP value can be applied as an accurate and quickly available alternative to ASDAS-CRP, thus facilitating the implementation of the treat-to-target concept in clinical trials and clinical routine.

Keywords: ankylosing spondylitis, disease activity, spondyloarthritis, treat-2-target – ASDAS

Received: 13 September 2021; revised manuscript accepted: 18 February 2022.

Key messages

- This study validated the ASDAS based on a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q).
- Agreement of disease activity category assignment by ASDAS-CRP and ASDAS-Q was observed in 96%.

- The ASDAS-Q may help to implement the T2T concept in clinical trials and clinical practice.

Correspondence to:
Fabian Proft
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, corporate member
of Freie Universität
Berlin and Humboldt-
Universität zu Berlin,
Hindenburgdamm 30,
Berlin 12203, Germany.
Fabian.Proft@charite.de

Julia Schally
Hiltrun Haibel
Henriette Käding
Susanne Lüders
Burkhard Muche
Mikhail Protopopov
Valeria Rios Rodriguez
Murat Torgutalp
Maryna Verba
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, corporate member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany

Henning Christian Brandt
Kirsten Karberg
Praxis für Rheumatologie
und Innere Medizin, Berlin,
Germany

Jan Brandt-Juergens
Rheumatologische
Schwerpunktpraxis,
Berlin, Germany



Gerd Rüdiger Burmester
Department of
Rheumatology and Clinical
Immunology, Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, corporate member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany

Judith Rademacher
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, corporate member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany
Berlin Institute of Health
(BIH), Berlin, Germany

Silke Zinke
Rheumapraxis Berlin,
Berlin, Germany

Denis Poddubnyy
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, corporate member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany
Epidemiology Unit,
German Rheumatism
Research Centre, Berlin,
Germany

Introduction

Axial spondyloarthritis (axial SpA) is a common rheumatic disease and typically manifests in young adulthood.^{1,2} It predominantly causes inflammation of sacroiliac joints and spine resulting in chronic back pain.³ Axial SpA patients may also suffer from peripheral manifestations like enthesitis, peripheral arthritis and dactylitis as well as extra-musculoskeletal manifestations (EMMs), such as uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease.^{3,4} Axial SpA can be divided into two subgroups: nonradiographic axial SpA and radiographic axial SpA (r-axial SpA) – also called ankylosing spondylitis (AS).³ The distinction of both forms relies on the absence or presence of definite radiographic sacroiliitis according to the modified New York criteria.^{5,6}

Regular assessment of disease activity and therapeutic decision-making based on this assessment are key aspects in rheumatologic patient care⁷ as reflected in the treat-to-target (T2T) concept.⁸ The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)^{9,10} is the recommended score for disease activity assessment in axial SpA according to international guidelines.^{8,11} Achieving ‘inactive disease’ according to the ASDAS was associated with significantly more pronounced improvements in physical function, work productivity and health-related quality of life (hr-QoL) in axial SpA patients.^{12,13} Furthermore, persistently high ASDAS values were significantly associated with a higher chance of new syndesmophyte formation and accelerated radiographic spinal progression.^{14–16} These observations highlight the prognostic importance of regular ASDAS assessments and suggest an improved outcome when applying ASDAS-driven therapeutic decisions.

In addition to patient-reported outcomes (PROs), ASDAS incorporates acute phase reactants [C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR)] as objective parameters of disease activity. According to international expert recommendations, the CRP-based ASDAS (ASDAS-CRP) is the preferred tool for disease activity assessment in axial SpA.^{10,11} Determination of routine laboratory CRP, however, takes several hours to days, which causes a time delay in ASDAS calculation using routine laboratory CRP values. This hinders the widespread use of ASDAS for disease activity assessment despite the evidence supporting its benefits and complicates the implementation of the T2T concept in the outpatient setting and also in clinical trials.

An ASDAS assessment using ESR measurement (ASDAS-ESR) still takes at least 1 h and is more difficult to perform in a standardized way, which is particularly disadvantageous in clinical trials.¹⁰ Moreover, high ESR values seem to be less specific for systemic inflammation in axial SpA compared with increased CRP values.^{15,17,18}

Quick quantitative CRP (qCRP) assays can be performed within a few minutes and hence a qCRP-based ASDAS (ASDAS-Q) might be a suitable option for disease activity assessment in axial SpA patients with an immediate result. In a single-centre, cross-sectional pilot study, a high level of agreement on disease activity categories assignment by ASDAS-Q compared with ASDAS-CRP (94%) in 50 newly diagnosed, biologic-naïve axial SpA patients was shown.¹⁹ The aim of our current project was to validate the ASDAS-Q for the assessment of disease activity in a prospective, multicentre, cross-sectional study in a broad population of axial SpA patients.

Methods

Patients and assessments

This cross-sectional, multicentre study was conducted in Berlin, Germany. Five rheumatologic centres (two specialized academic university hospitals and three rheumatologic outpatient practices) participated in this project. Participants were enrolled between January 2020 and September 2020. All adult (≥ 18 years) patients with a clinical diagnosis of axial SpA, who had given written informed consent, were considered eligible for study participation. Rheumatologists were encouraged to include consecutive patients. Subjects with a known clinically significant anaemia, defined as haemoglobin (Hb) concentration < 10 g/dl, or with signs of an acute infection were excluded. After providing written informed consent, eligible patients underwent a structured rheumatologic assessment, including patients’ history, physical examination, PROs [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) questionnaire²⁰ and patient global assessment of disease activity on a numeric rating scale (0–10)] and laboratory assessment. Routine laboratory CRP was measured by a conventional method (usually, a turbidimetric assay) in different certified laboratories. ESR values were collected locally. All qCRP measurements were carried out with the ‘QuikRead go’ instrument (software versions 7.5.1 and 7.6.2.; Aidian Oy,

Espoo, Finland) and the reagent kits 'QuikRead go wrCRP + Hb' (Aidian Oy). Mostly, qCRP measurements could be performed with whole blood from the blood collection system, which would have been disposed otherwise. When the blood in the collection system was already coagulated or the collection system was not available for the analysis, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or heparin whole blood could be used for qCRP analysis instead. Measurement range of qCRP values depended on the haematocrit concentration and was 0.5–200 mg/l for a haematocrit concentration of 40–45%.²¹ Validity studies for the 'QuikRead go' products were done according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines, EP5-A3.^{21,22} The qCRP measurement was performed according to the assay instructions.²¹ All qCRP values were indicated with one decimal place by the qCRP measurement device. All routine laboratory CRP values were indicated with one decimal place with the exception of two patients, in which the routine laboratory CRP was indicated with two decimal places by the laboratory.

Quality controls were performed once weekly with 'QuikRead go wrCRP Control' (Aidian Oy) to ensure correct measurement and reduce the risk of bias. In addition, the multicentre design involving qCRP measurements at different locations and routine laboratory CRP measurement in different central laboratories contributed to reducing the risk of bias.

After all needed parameters were available, disease activity scores (ASDAS-CRP, ASDAS-Q and ASDAS-ESR^{9,10}) were calculated based on routine laboratory CRP value, qCRP value and ESR. If the CRP or qCRP value was below the lowest limit of detection, a value of 0.0 mg/l was assumed. If the CRP or qCRP value was <2 mg/l, the fixed value of 2 mg/l was used for the calculation of the ASDAS-CRP and ASDAS-Q, respectively, as recommended by Machado *et al.*²³ The ASDAS-CRP and ASDAS-Q values were obtained with the official Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) calculator. This calculator delivered ASDAS-CRP and ASDAS-Q values with only one decimal place. ASDAS-ESR values were calculated according to the formula by Machado *et al.*²³ For the analysis of identical numerical ASDAS values (see 'Outcomes' section), ASDAS-ESR values were rounded to one decimal place.

Patients were assigned to the following disease activity categories according to the values of ASDAS-CRP, ASDAS-Q and ASDAS-ESR: inactive disease = ASDAS < 1.3; low disease activity = ASDAS \geq 1.3 and < 2.1; high disease activity = ASDAS \geq 2.1 and \leq 3.5; and very high disease activity = ASDAS > 3.5.^{24,25}

Outcomes

The primary outcome of this study was the proportion of patients with identical disease activity category assignment by ASDAS-CRP and ASDAS-Q. 'Optimal agreement' between ASDAS-CRP and ASDAS-Q was prespecified at a level of agreement of at least 90% between the disease activity categories by ASDAS-CRP and ASDAS-Q.

Secondary outcome measures were the following:

- The proportion of identical numerical values for ASDAS-CRP and ASDAS-Q.
- The proportion of patients with identical disease activity categories by ASDAS-CRP and ASDAS-ESR.
- The proportion of identical numerical values for ASDAS-CRP and ASDAS-ESR.
- The proportion of identical numerical values for qCRP and routine laboratory CRP.

Identical numerical ASDAS and CRP/qCRP values were assumed if the numerical values were matching up to the first decimal place. For the analysis of identical numerical values, ASDAS-ESR values and routine laboratory CRP values (with more than one decimal place) were rounded to one decimal place. A proportion of identical numerical values in >50% of patients would be expected as 'good agreement'.

Sample size

For the sample size calculation, we used the proportion of patients who can be classified differently in terms of ASDAS disease activity categories as a result of ASDAS quick CRP calculation as compared with ASDAS routine CRP as a target outcome.

We assume that measurement of routine CRP with different labs/different assays would result in a different classification in about 5% of the patients. We also assume that up to 10% of re-classification

based on ASDAS-Q as compared with ASDAS based on the routine CRP method would still be clinically acceptable. We would therefore need $n=239$ patients to demonstrate a noninferiority of the ASDAS quick CRP as compared with ASAS routine CRP with a power of 90% using the Z-test for binominal proportions.

Statistical analysis

Methods of descriptive statistics were applied for demographic data, clinical and laboratory information, and disease activity scores. The intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was analysed by the calculation of the NSAID equivalent score (modified formula according to Dougados *et al.*²⁶):

$$\text{NSAID equivalent score} = \text{NSAID equivalent dose} \times \frac{\text{days of in take per week}}{7}$$

For the comparison of disease activity categories, cross-tabulations and weighted Cohen's kappa were performed for ASDAS-CRP and ASDAS-Q as well as ASDAS-CRP and ASDAS-ESR. The agreement between the numerical values of different disease activity scores and between CRP *versus* qCRP was analysed using Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficient (ICC); ICC and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated with a mean-rating ($k=2$), absolute agreement, two-way mixed-effects model. All statistical analyses were performed with SPSS Statistics (version 27; IBM, Armonk, NY, USA) and Microsoft Excel (Office 2019; Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Patients with missing routine laboratory CRP or qCRP values were completely excluded from the statistical analysis. Patients with missing ESR values (and consequently also missing ASDAS-ESR values) were generally included in the statistical analysis, but all outcomes regarding ESR or ASDAS-ESR values were only investigated for patients having available ESR and ASDAS-ESR values.

Ethical approval

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki²⁷ and Good Clinical Practice (GCP).²⁸ The responsible ethical committee of the coordinating study

centre (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany) approved the study in advance (EA4/208/19). All patients provided written informed consent before any study-specific procedures were performed. The reporting of this study confirms to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.²⁹

Funding statement

This work was partially supported by an unrestricted research grant from Novartis [MAIN457A_FVMH0]. Testing kits were provided free of charge from Aidian Oy.

Results

Demographic and clinical characteristics

Altogether, 253 axial SpA patients were eligible and have given written informed consent for study participation. Two of these patients could not be included in the statistical analysis: One patient could not be included in the statistical analysis because of a missing routine laboratory CRP value due to an incorrect laboratory order; the other patient had a missing qCRP value due to a mistake in the qCRP measurement. The knowledge of both routine laboratory CRP and qCRP values was necessary to analyse the primary outcome measure. A total of 251 axial SpA patients were included in the statistical analysis with routine laboratory CRP and qCRP values being available, while ESR measurement and ASDAS-ESR were available for 243 of those patients.

Clinical, demographic and treatment data are shown in Table 1. Mean age of the included patients was 38.4 years; mean symptom duration was 6.2 years; 159 (63.3%) patients were male; 211 (84.1%) were positive for human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) and 195 (77.7%) patients had r-axial SpA. For two patients, HLA-B27 status was not available.

In this study, 82 (32.7%) patients were treated with NSAID mono-therapy, 90 (35.9%) patients received biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) only and 53 (21.1%) patients were treated with a combination of NSAIDs and bDMARDs, while 26 (10.4%) patients received neither NSAIDs nor bDMARDs at the time of study participation. In total, 135 (53.8%) patients received an NSAID therapy

Table 1. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics.

Demographics	
Age in years, mean \pm SD	38.4 \pm 11.4
Disease duration in years, mean \pm SD	6.2 \pm 7.1
Male sex, n (%)	159 (63.3)
Imaging and laboratory	
r-axial SpA, n (%)	195 (77.7)
HLA-B27 positive, n (%)	211 (84.1) ^a
Routine laboratory CRP in mg/l, mean \pm SD	5.3 \pm 9.4
qCRP in mg/l, mean \pm SD	6.3 \pm 11.1
Difference between routine laboratory CRP and qCRP in mg/l, mean \pm SD	1.1 \pm 2.3
ESR in mm/h, mean \pm SD	15.2 \pm 16.3
Disease activity	
BASDAI, mean \pm SD	3.2 \pm 2.1
ASDAS-CRP, mean \pm SD	2.1 \pm 1.0
ASDAS-Q, mean \pm SD	2.2 \pm 1.0
ASDAS-ESR, mean \pm SD	2.1 \pm 1.1
Treatment	
NSAIDs, n (%)	135 (53.8)
Mean NSAID equivalent score \pm SD for patients receiving NSAIDs ^b	58.4 \pm 40.7
Number of patients with NSAID equivalent score \geq 100 ^b	53 (21.1)
bDMARDs, n (%)	143 (57.0)
TNF inhibitors, n (%)	124 (49.4)
IL-17 inhibitors, n (%)	17 (6.8)
IL-12/-23 inhibitors, n (%)	2 (0.8)
csDMARDs, n (%) ^c	7 (2.8)
Systemic GC, n (%) ^d	6 (2.4)
NSAIDs mono-therapy, n (%)	82 (32.7)

(Continued)

Table 1. (Continued)

bDMARDs mono-therapy, n (%)	90 (35.9)
NSAIDs + bDMARDs combination, n (%)	53 (21.1)
No NSAIDs and no bDMARDs, n (%)	26 (10.4)

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARDs, biological DMARDs; CRP, C-reactive protein; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GC, glucocorticosteroids; HLA-B27, human leukocyte antigen B27; IL, interleukin; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; qCRP, quick quantitative CRP; r-axial SpA, radiographic axial spondyloarthritis; SD, standard deviation; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs. n = 251 for ESR and n = 243 for ASDAS-ESR.

^aFor two patients, HLA-B27 status was not available.

^bModified formula for NSAID equivalent score based on Dougados et al.²⁶: NSAID equivalent dose \times (days of intake per week/7).

^cFive (2.0%) patients received sulfasalazine and two (0.8%) patients methotrexate.

^dMean dosage of prednisolone equivalent \pm SD for patients under GC was 14.5 \pm 18.5 mg/d.

with a mean NSAID equivalent score of 58.4 \pm 40.7 and 53 (21.1%) patients showed an NSAID equivalent score \geq 100.

Comparison of routine laboratory CRP and qCRP

The mean values of the routine laboratory CRP and qCRP were 5.3 \pm 9.4 mg/l and 6.3 \pm 11.1 mg/l, respectively (Table 1). Identical values by routine laboratory CRP and qCRP were observed in 35 of 251 (13.9%) patients. The mean difference of both CRP measurement methods was 1.1 \pm 2.3 mg/l with differences ranging from -1.8 to 22.8 mg/l. The agreement of both CRP methods is depicted by the Bland-Altman plot (Figure 1).

The ICC for routine laboratory CRP and qCRP was 0.985 (95% CI: 0.972-0.991) (Table 2).

Comparison of ASDAS-CRP, ASDAS-Q and ASDAS-ESR

The ASDAS-Q provided the same assignment to a disease activity category as the ASDAS-CRP in 242 of 251 (96.4%) patients with a weighted Cohen's kappa of 0.966 (95% CI: 0.943-0.988)

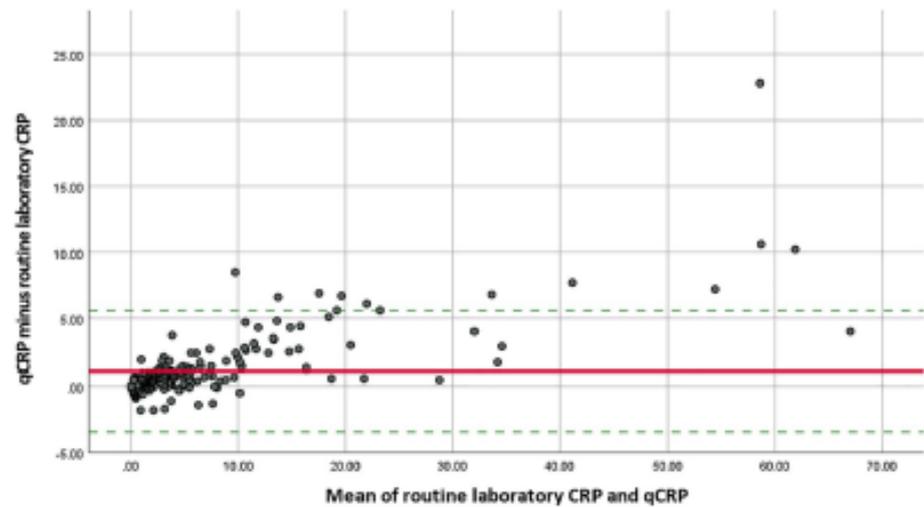


Figure 1. Bland–Altman plot for routine laboratory CRP and qCRP.

CRP, C-reactive protein; qCRP, quick quantitative CRP.

The solid line marks the mean difference between routine laboratory CRP and qCRP (1.081). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement [−3.421 to 5.582].

(Table 3). Nine patients (3.6%) differed in their disease activity category by ASDAS-Q in comparison with ASDAS-CRP; with all nine being assigned to a higher disease activity category by ASDAS-Q than by ASDAS-CRP. Four of these nine patients had an ASDAS-CRP value of 2.0 and an ASDAS-Q value of 2.1, which represent the threshold between low and high disease activities.

The deviation of disease activity categories between ASDAS-CRP and ASDAS-Q never exceeded more than one disease activity category (meaning inactive disease *versus* low disease activity and low disease activity *versus* high disease activity) (Supplementary Table S1).

Table 2. ICC for different CRP measurement methods and ASDAS.

	ICC	95% confidence interval
Routine laboratory CRP and qCRP ($n=251$)	0.985	0.972–0.991
ASDAS-CRP and ASDAS-Q ($n=251$)	0.997	0.994–0.999
ASDAS-CRP and ASDAS-ESR ($n=243$)	0.962	0.951–0.970
Model: two-way mixed-effects model		
Type: multiple measurements		
Definition: absolute agreement		
ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; qCRP, quick quantitative CRP; ICC, intraclass correlation coefficient.		

Identical numerical values of ASDAS-Q and ASDAS-CRP were observed in 136 of 251 (54.2%) patients. The mean difference between ASDAS-Q and ASDAS-CRP was 0.05 ± 0.09 with observed differences ranging from −0.3 to 0.5. ICC for ASDAS-Q and ASDAS-CRP was 0.997 (95% CI: 0.994–0.999) (Table 2).

The agreement of ASDAS-Q and ASDAS-CRP values is graphically presented in a Bland–Altman plot (Figure 2).

When ASDAS-CRP was compared with ASDAS-ESR, 180 of 243 (74.1%) patients were assigned to the same disease activity categories with a weighted Cohen's kappa of 0.756 (95% CI: 0.701–0.811) as shown in Table 3. Within the 63 (25.9%) patients assigned to different disease activity categories by ASDAS-CRP and ASDAS-ESR, 40 patients had a lower disease activity category by ASDAS-ESR with one of these patients showing a difference of two disease activity categories (inactive disease by ASDAS-ESR *versus* high disease activity by ASDAS-CRP). Discrepancies of ASDAS-ESR and ASDAS-CRP were observed in all disease activity categories.

The ASDAS-ESR provided identical numerical values as the ASDAS-CRP in 29 of 243 (11.9%) patients when ASDAS-ESR values were rounded to one decimal. The mean of the differences

Table 3. Disease activity categories by (A) ASDAS-Q versus ASDAS-CRP and (B) by ASDAS-CRP versus ASDAS-ESR.

A		ASDAS-Q (n= 251)			
		Inactive disease (<1.3)	Low disease activity (≥ 1.3 and <2.1)	High disease activity (≥ 2.1 and ≤ 3.5)	Very high disease activity (>3.5)
ASDAS-CRP	Inactive disease (<1.3)	56 (22.3%)	2 (0.8%)		
	Low disease activity (≥ 1.3 and <2.1)		62 (24.7%)	7 (2.8%)	
	High disease activity (≥ 2.1 and ≤ 3.5)			97 (38.6%)	
	Very high disease activity (>3.5)				27 (10.8%)

Weighted Cohen's kappa: 0.966 (95% CI: 0.943–0.988)

B		ASDAS-ESR (n= 243)			
		Inactive disease (<1.3)	Low disease activity (≥ 1.3 and <2.1)	High disease activity (≥ 2.1 and ≤ 3.5)	Very high disease activity (>3.5)
ASDAS-CRP	Inactive disease (<1.3)	48 (19.8%)	9 (3.7%)		
	Low disease activity (≥ 1.3 and <2.1)	17 (7.0%)	42 (17.3%)	6 (2.5%)	
	High disease activity (≥ 2.1 and ≤ 3.5)	1 (0.4%)	15 (6.2%)	70 (28.8%)	8 (3.3%)
	Very high disease activity (>3.5)			7 (2.9%)	20 (8.2%)

Weighted Cohen's kappa: 0.756 (95% CI: 0.701–0.811)

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; qCRP, quick quantitative CRP.

Fields highlighted in red indicate that disease activity categories do not match. Percentage values refer to 251 patients in the comparison of ASDAS-CRP versus ASDAS-Q and to 243 patients in the comparison of ASDAS-CRP versus ASDAS-ESR.

between ASDAS-ESR and ASDAS-CRP was -0.001 ± 0.40 with observed differences ranging from -1.45 to 1.19 . ICC for ASDAS-CRP and ASDAS-ESR was 0.962 (95% CI: 0.951 – 0.970) as presented in Table 2. A Bland–Altman plot for ASDAS-ESR and ASDAS-CRP illustrates the agreement of numerical values (Figure 3).

Discussion

In the current study, we investigated the performance of ASDAS based on a previously validated qCRP assay in comparison with ASDAS calculated with routine laboratory CRP. Within a few minutes after blood drawing, qCRP measurement

can be performed with a point-of-care technique, making ASDAS-Q a timely available disease activity score. Furthermore, qCRP measurement only requires approximately one drop of blood, which can be simply obtained from the fingertip and does not require venous blood sampling. ASDAS-Q showed an almost perfect agreement with ASDAS-CRP in the assignment to disease activity categories ($>96\%$) indicating that ASDAS-Q can be applied as a feasible and accurate alternative to ASDAS based on routine laboratory CRP in axial SpA patients. The study cohort represents a typical axial SpA cohort as 63% were male, the average age was below 40 years, more than 80% were HLA-B27

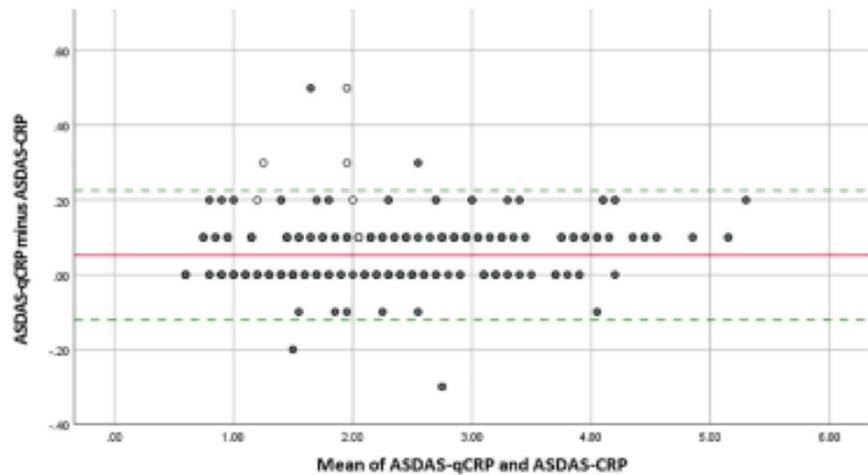


Figure 2. Bland–Altman plot for ASDAS-Q and ASDAS-CRP. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CRP, C-reactive protein; qCRP, quick quantitative CRP. Difference in disease activity category between ASDAS-Q and ASDAS-CRP:

- Same disease activity category
- ◊ Higher disease activity category with ASDAS-Q (one category higher with ASDAS-Q)

The solid line marks the mean difference between ASDAS-Q and ASDAS-CRP (0.053). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (−0.120 to 0.226).

positive, 78% showed r-axial SpA and the included patients were treated with a broad spectrum of available therapeutics for axial SpA.

The proportion of patients with identical disease activity categories by ASDAS-CRP and ASDAS-Q is the most important parameter to evaluate the validity and clinical usefulness of the ASDAS-Q, since the disease activity category of a patient implicates the need for therapeutic changes and not a certain ASDAS value itself. Therefore, this proportion was chosen as primary outcome measure of the study. The analysis of identical numerical values by routine laboratory CRP/qCRP, ASDAS-CRP/ASDAS-Q and ASDAS-CRP/ASDAS-ESR provides an additional measure of agreement besides the agreement for disease activity categories. Although the analysis of identical numerical values is clinically less relevant than the analysis of identical disease activity categories, these secondary outcome measures help to better assess the validity of qCRP and ASDAS-Q in comparison with routine laboratory CRP and ASDAS-CRP. We decided against choosing a certain level of agreement for the numerical values as secondary outcome since we could not define a clear cut-off value which deviation would be clinically acceptable and which would not. For example, a small difference

of 0.1 between ASDAS-CRP and ASDAS-Q could assign a patient to different disease activity categories when ASDAS-CRP is 2.0 (low disease activity) and ASDAS-Q is 2.1 (high disease activity). On the contrary, a large difference of two full points and more would not be clinically important when the patient is already assigned to the ‘very high disease activity’ category (e.g. ASDAS-CRP of 4.0 and ASDAS-Q of 6.0). Therefore, we simply chose the proportion of identical numerical values as a secondary outcome measure.

Identical numerical values by routine laboratory CRP and qCRP were observed in 13.9%. In this analysis, qCRP showed a tendency for higher values than routine laboratory CRP with a mean difference of 1.08 mg/l. This may explain the relatively small proportion of identical numerical values. In contrast to our pilot study,¹⁹ the lowest detection limit of the used qCRP assays was 0.5 mg/l, which is similar compared with most routine laboratory CRP assays. In the pilot study, we observed a slightly higher difference of 1.39 mg/l, which may be explained by notably different lowest detection limits and corresponding replacement (qCRP: <5 mg/l replaced with 2 mg/l; routine laboratory CRP: <0.3 mg/l replaced with 0 mg/l).¹⁹ The tendency for higher qCRP values was especially observed for generally high CRP values as

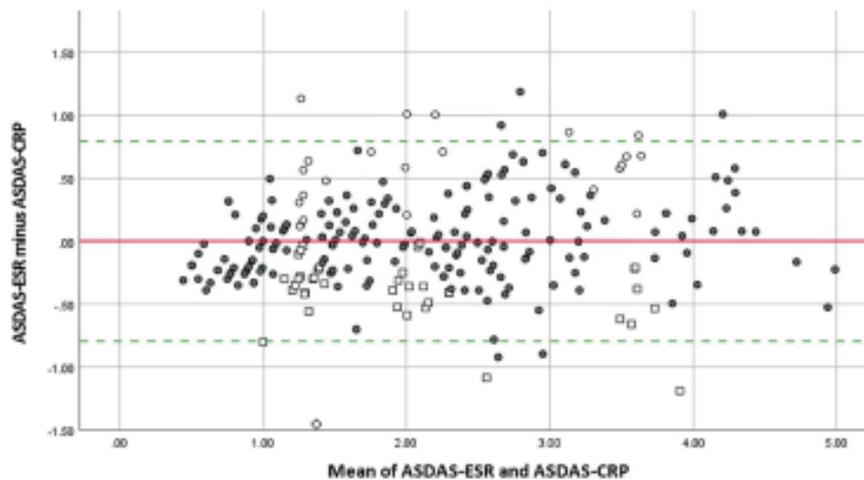


Figure 3. Bland-Altman plot for ASDAS-ESR and ASDAS-CRP.

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate. Difference in disease activity category between ASDAS-ESR and ASDAS-CRP:

- ◇ Higher disease activity category with ASDAS-CRP (two categories higher with ASDAS-CRP)
- Higher disease activity category with ASDAS-CRP (one category higher with ASDAS-CRP)
- Same disease activity category
- Higher disease activity category with ASDAS-ESR (one category higher with ASDAS-ESR)

The solid line marks the mean difference between ASDAS-ESR and ASDAS-CRP (-0.001). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-0.794 to 0.791).

visualized in the Bland-Altman plot (Figure 1): Above the threshold of 10 mg/l, qCRP always showed a higher numerical value than routine laboratory CRP. The tendency for higher qCRP values, however, only had a minimal effect on the assignment of disease activity categories as ASDAS-CRP and ASDAS-Q showed a very high agreement with respect to identical disease activity categories. A possible explanation might be that axial SpA patients with high CRP values mainly showed 'high' or 'very high disease activity' according to ASDAS, where minor deviations of the absolute CRP value only had a small effect on disease activity assignment. Furthermore, in patients with 'very high disease activity' the absolute numerical ASDAS value should not have a relevant clinical impact, as all patients of this group would require escalation of their therapy when correctly applying the T2T concept. Thus, the tendency of slightly higher qCRP values and the relatively small proportion of identical values by routine laboratory CRP and qCRP do not seem to have a significant clinical relevance when qCRP is used for ASDAS calculation in axial SpA patients.

The ASDAS-Q clearly outperformed the ASDAS-ESR in terms of agreement with the 'gold standard' ASDAS-CRP. More than 25% of the patients were assigned to a different disease activity category by ASDAS-ESR – which is in line with previous literature¹⁹ – while this occurred only in 3.6% when using the ASDAS-Q – all of them were assigned to a higher disease activity category with ASDAS-Q reflecting the tendency of higher qCRP values compared with routine laboratory CRP. Furthermore, ASDAS-Q and ASDAS-CRP showed identical numerical values in more than half of the patients which applies to our pre-specified limits of 'good agreement'. Again, these observations show that the differences between routine laboratory CRP and qCRP mostly did not have a relevant clinical impact as ASDAS-CRP and ASDAS-Q showed 'optimal agreement' regarding identical disease activity categories and 'good agreement' regarding identical numerical values. The agreement of numerical values between ASDAS-CRP and ASDAS-ESR was rather low which is in line with the relatively high disagreement of disease activity categories between ASDAS-CRP and ASDAS-ESR.

Two international treatment and disease management recommendations have given a clear preference for applying the T2T concept in axial SpA,^{8,11} while others conditionally voted against the application of the T2T concept aimed at certain ASDAS values.³⁰ This discrepancy is mainly due to the fact, that only indirect evidence favouring the T2T concept in axial SpA^{12-16,31} is available.

Randomized controlled clinical trials comparing the T2T concept *versus* standard of care (SOC) in axial SpA patients have already published their first results (TICOSPA trial,³² NCT03043846), are currently ongoing (AScalate trial,³³ NCT03906136) or were terminated prematurely because of slow recruitment (STRIKE trial, NCT02897115). The TRACE trial (NCT03639740) is an interventional T2T trial exploring the differences of reductions in magnetic resonance imaging (MRI) inflammation between patients who achieved 'inactive disease' *versus* no 'inactive disease' according to ASDAS. The TICOSPA trial showed no statistically significant improvement in the T2T group compared with the SOC group.³² Nevertheless, a positive trend for all outcomes in the T2T group as well as higher cost-effectiveness was observed.³² The treatment target in the TICOSPA trial was an ASDAS <2.1³² allowing also 'low disease activity' and not only 'inactive disease'. The T2T recommendations for axial SpA, however, recommended 'inactive disease' as the preferred target and 'low disease activity' only as an alternative target.⁸ Consequently, the T2T concept in the TICOSPA trial might have reached a statistically significant benefit with a more stringent treatment target of ASDAS <1.3. The currently ongoing AScalate trial has already adopted ASDAS-Q as disease activity score in the T2T arm for guiding therapeutic decisions due to the initial positive results for ASDAS-Q.¹⁹

A notable limitation of our study is the cross-sectional character. In view of the high sample size, the multicentric design and very similar results in comparison with our former study,¹⁹ however, we would not expect divergent results in a longitudinal analysis. Another possible limitation might be that all participating study centres were located in Berlin with 3.7 million inhabitants.³⁴ Again, we would not expect substantially different results if some study centres were located in other cities, as both specialized academic centres and different private outpatient settings were included, and different local

laboratories, including central laboratories from multi-national clinical trials were used.

Aranda-Valera *et al.*³⁵ and Ortolan *et al.*³⁶ proposed alternative formulas to calculate ASDAS out of BASDAI parameters/values and CRP values. These formulas are especially meaningful for retrospective research projects in study cohorts prior to the introduction of the ASDAS and reflect the need of the ASDAS in present axial SpA research to evaluate disease activity. The current study provides a method to calculate ASDAS values in prospective clinical studies or in clinical routine, when using routine laboratory CRP would lead to a significant delay for the calculation of the ASDAS.

According to these and former study results,¹⁹ ASDAS-Q combines the advantages of being quickly available while providing the accuracy of the conventional ASDAS-CRP in distinguishing between high and low disease activity with corresponding prognostic significance. These advantages cannot be achieved to the same extent by ASDAS-ESR as its time delay constitutes at least 1 h after blood collection and a relevant number of patients would be assigned to another disease activity category as with ASDAS-CRP.

In conclusion, ASDAS-Q has been validated in a large, multicentre axial SpA cohort including patients with the whole spectrum of axial SpA covering all disease stages and treatment modalities. Consequently, ASDAS-Q can help to facilitate the widespread use of ASDAS in clinical routine, to gain further direct evidence for the T2T concept in clinical trials, and to accelerate the implementation of the T2T concept in clinical routine. As a next step, the sensitivity to change of the ASDAS-Q will be evaluated in a multicentric and longitudinal trial, which is currently ongoing.

Acknowledgements

The authors would like to deeply thank Braun T, Doerwald C, Deter N, Höppner C, Lackinger J, Lorenz C, Lunkwitz K, Mandt B, Sron S and Zernicke J for their practical support and coordination of the study.

Author contributions

Fabian Proft: Conceptualization; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Writing – original draft; Writing – review & editing.

Julia Schally: Investigation; Project administration; Writing – original draft.

Henning Christian Brandt: Investigation; Writing – review & editing.

Jan Brandt-Jürgens: Investigation; Writing – review & editing.

Gerd Rüdiger Burmester: Conceptualization; Investigation; Writing – review & editing.

Hildrun Haibel: Investigation; Writing – review & editing.

Henriette Käding: Investigation; Writing – review & editing.

Kirsten Karberg: Investigation; Writing – review & editing.

Susanne Lüders: Investigation; Writing – review & editing.

Burkhard Muche: Conceptualization; Investigation; Writing – review & editing.

Mikhail Protopopov: Investigation; Writing – review & editing.

Judith Rademacher: Investigation; Writing – review & editing.

Valeria Rios Rodriguez: Investigation; Writing – review & editing.

Murat Torgutalp: Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing.

Maryna Verba: Formal analysis; Methodology; Software; Validation.

Silke Zinke: Investigation; Writing – review & editing.

Denis Poddubnyy: Conceptualization; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Writing – review & editing.

Conflict of interest statement

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: FP: reports grants and personal fees from Novartis, Lilly and UCB and personal fees from AbbVie, AMGEN, BMS, Hexal, MSD, Pfizer and Roche all outside the presented work. JBJ: reports personal fees from AbbVie, Affibody, BMS, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis and UCB all outside the

presented work. GRB: reports personal fees from AbbVie, Lilly, Janssen, Novartis, Amgen and Pfizer all outside the presented work. HH: reports personal fees from Janssen, AbbVie, MSD, Pfizer, Novartis and Roche all outside the presented work. KK: reports personal fees from AbbVie, Lilly, Roche, Novartis, Sanofi and Galapagos all outside the presented work. BM: reports personal fees from UCB, Amgen, Gilead and Hexal Sandoz all outside the presented work. DP: reports grants and personal fees from AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis and Pfizer, and personal fees from Bristol-Myers Squibb, Roche, UCB, Biocad, GlaxoSmithKline and Gilead all outside the presented work. JS, HCB, HK, SL, MP, VRR, MT, MV and SZ have nothing to disclose.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was partially supported by an unrestricted research grant from Novartis [MAIN457A_FVMH0]. Testing kits were provided free of charge from Aidian Oy.

ORCID iDs

Fabian Proft  <https://orcid.org/0000-0003-4306-033X>

Julia Schally  <https://orcid.org/0000-0001-6930-2443>

Gerd Rüdiger Burmester  <https://orcid.org/0000-0001-7518-1131>

Hildrun Haibel  <https://orcid.org/0000-0002-5180-1831>

Judith Rademacher  <https://orcid.org/0000-0001-7442-2570>

Murat Torgutalp  <https://orcid.org/0000-0003-4600-9484>

Denis Poddubnyy  <https://orcid.org/0000-0002-4537-6015>

Data sharing statement

De-identified participant data can be made available after approval of a written request for scientific purposes by the corresponding author.

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

- López-Medina C and Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32: 241–253.
- Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, *et al.* Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1634–1638.
- Sieper J and Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390: 73–84.
- Dougados M, Etcheto A, Molto A, *et al.* Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: the DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 345–351.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777–783.
- van der Linden S, Valkenburg HA and Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
- Kiltz U, Landewé RBM, van der Heijde D, *et al.* Development of ASAS quality standards to improve the quality of health and care services for patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 193–201.
- Smolen JS, Schols M, Braun J, *et al.* Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 3–17.
- Lukas C, Landewé R, Sieper J, *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 18–24.
- van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, *et al.* ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1811–1818.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978–991.
- van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, *et al.* The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol* 2014; 41: 1095–1103.
- van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, *et al.* ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 80–88.
- Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, *et al.* High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2114–2118.
- Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, *et al.* Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1455–1461.
- Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, *et al.* TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 63–69.
- Lorenzin M, Ometto F, Ortolan A, *et al.* An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20934277.
- Colombet I, Pouchot J, Kronz V, *et al.* Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med* 2010; 123: 863.e7–863.e13.
- Proft F, Muche B, Spiller L, *et al.* Performance of the ankylosing spondylitis disease activity score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2020; 87: 69–73.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–2291.
- QuikRead go wrcrP+Hb IFU (GB, DE, FR, IT), 146255, 152633: assay procedure, <https://www.aidian.eu/point-of-care/quikread-go/quikread-go-wrcrphb#documents-and-materials> (accessed 5 December 2021).

22. McEnroe RJ, Durham AP, Goldford MD, *et al.* *CLSI. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; approved guideline*. 3rd ed. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
23. Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, *et al.* Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 408–413.
24. Machado P, Landewé R, Lie E, *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47–53.
25. Machado PM, Landewé R, Heijde DV, *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1539–1540.
26. Dougados M, Simon P, Braun J, *et al.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 249–251.
27. The World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (1964, accessed 3 April 2020).
28. European Medicines Agency / Committee for Human Medicinal Products. Guideline for good clinical practice E6(R2), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf (2016, accessed 4 April 2020).
29. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297.
30. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, *et al.* 2019 update of the American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1599–1613.
31. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, *et al.* Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 61.
32. Molto A, López -Medina C, Van den Bosch FE, *et al.* Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1436–1444.
33. Poddubnyy D, Hammel L, Heyne M, *et al.* Treat-to-target strategy with secukinumab as a first-line biological disease modifying anti-rheumatic drug compared to standard-of-care treatment in patients with active axial spondyloarthritis: protocol for a randomised open-label phase III study, AScalate. *BMJ Open* 2020; 10: e039059.
34. Koptuyug E. Number of inhabitants in Berlin in Germany from 1960 to 2020, <https://www.statista.com/statistics/1109950/number-of-inhabitants-berlin-germany/> (accessed 5 December 2021).
35. Aranda-Valera IC, Garrido-Castro JL, Ladehesa-Pineda L, *et al.* How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI-based ASDAS formula. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1545–1549.
36. Ortolan A, Ramiro S, van Gaalen F, *et al.* Development and validation of an alternative ankylosing spondylitis disease activity score when patient global assessment is unavailable. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 638–648.

Supplementary data

Supplementary Table S1: Patients with different disease activity categories by ASDAS-Q and ASDAS-CRP.

ASDAS-CRP	ASDAS-Q	ASDAS-ESR	Routine laboratory CRP value (mg/l)	qCRP value (mg/l)	ESR value (mm/h)
1.1 (ID)	1.3 (LDA)	1.4 (LDA)	2.1	3.4	10
1.1 (ID)	1.4 (LDA)	0.9 (ID)	2.0	3.8	2
1.7 (LDA)	2.2 (HDA)	2.3 (HDA)	2.0	5.7	20
1.8 (LDA)	2.1 (HDA)	2.1 (HDA)	8.3	13.0	30
1.9 (LDA)	2.1 (HDA)	1.5 (LDA)	11.5	15.0	14
2.0 (LDA)	2.1 (HDA)	2.0 (LDA)	3.6	4.3	10
2.0 (LDA)	2.1 (HDA)	2.1 (HDA)	3.8	4.6	14
2.0 (LDA)	2.1 (HDA)	2.0 (LDA)	3.4	4.2	12
2.0 (LDA)	2.1 (HDA)	2.1 (HDA)	11.6	14.0	28

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, CRP = C-reactive protein, ESR = erythrocyte sedimentation rate, HDA = high disease activity, ID = inactive disease, LDA = low disease activity, qCRP = quick quantitative CRP.



Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cross-sectional study

Julia Schally¹, Henning Christian Brandt, Jan Brandt-Jürgens, Gerd R. Burmester¹, Hiltrun Haibel¹, Henriette Käding, Kirsten Karberg, Susanne Lüders, Burkhard Mucho, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp¹, Maryna Verba, Silke Zinke, Denis Poddubnyy¹ and Fabian Proft¹

Abstract

Objectives: The Simplified Disease Activity Index (SDAI) is a recommended composite score for assessing the remission status in patients with rheumatoid arthritis (RA). However, determination of C-reactive protein (CRP) levels takes several hours and sometimes days and limits the use of the SDAI in the clinical setting. The aim of this study was to validate the SDAI using a quick quantitative C-reactive protein (qCRP) assay (as SDAI-Q) in RA patients.

Design: This is a multicenter, prospective, cross-sectional pilot study in RA patients.

Methods: Adult patients (≥ 18 years) with a clinical diagnosis of RA were recruited between January 2020 and September 2020 from five rheumatologic centers located in Berlin, Germany. SDAI, SDAI-Q, Clinical Disease Activity Index (CDAI), and DAS28 scores comprising CRP, qCRP, or erythrocyte sedimentation rate (ESR) were calculated. The agreement of disease activity categories was analyzed using cross tabulations and weighted Cohen's kappa. The agreement of numerical values was analyzed with Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficients (ICCs).

Results: Overall, 100 RA patients were included in the statistical analysis. The mean value of qCRP (7.89 ± 16.98 mg/l) was slightly higher than that of routine laboratory CRP (6.97 ± 15.02 mg/l). Comparing SDAI and SDAI-Q, all patients were assigned to identical disease activity categories. Agreement of disease activity categories by CDAI and SDAI/SDAI-Q was observed in 93% with a weighted Cohen's kappa of 0.929 (95% confidence interval (CI) = 0.878; 0.981).

Conclusion: The SDAI-Q showed an absolute agreement regarding the assignment of disease activity categories in comparison with the conventional SDAI. Therefore, the SDAI-Q may facilitate the application of a treat-to-target concept in clinical trials and clinical routine as a quickly available disease activity score incorporating CRP as an objective parameter.

Keywords: SDAI, CDAI, CRP, disease activity, rheumatoid arthritis, treat-to-target

Received: 15 February 2022; revised manuscript accepted: 29 June 2022.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune joint disease with a prevalence of 0.5–1.0% in North America and Europe.^{1,2} Typically, RA

patients suffer from polyarthritis and morning stiffness particularly affecting the small joints of hands and feet with a symmetric distribution.³ Moreover, also extra-articular manifestations like

Thor Adv Musculoskelet Dis

2022, Vol. 14: 1–13

DOI: 10.1177/
1759720221114107

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:
Fabian Proft
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(Including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, Corporate Member
of Freie Universität
Berlin and Humboldt-
Universität zu Berlin,
Hindenburgdamm 30,
12203 Berlin, Germany.
Fabian.Proft@charite.de

Julia Schally
Hiltrun Haibel
Henriette Käding
Susanne Lüders
Burkhard Mucho
Mikhail Protopopov
Valeria Rios Rodriguez
Murat Torgutalp
Maryna Verba
Department of
Gastroenterology,
Infectiology and
Rheumatology
(Including Nutrition
Medicine), Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, Corporate Member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany
Henning Christian Brandt
Kirsten Karberg
Praxis für Rheumatologie
und Innere Medizin, Berlin,
Germany

Jan Brandt-Jürgens
Rheumatologische
Schwerpunktpraxis,
Berlin, Germany
Gerd R. Burmester
Department of
Rheumatology and Clinical
Immunology, Charité
– Universitätsmedizin
Berlin, Corporate Member
of Freie Universität Berlin
and Humboldt-Universität
zu Berlin, Berlin, Germany



Silke Zinke
 Rheumapraxis Berlin,
 Berlin, Germany

Denis Poddubnyy
 Department of
 Gastroenterology,
 Infectiology and
 Rheumatology
 (including Nutrition
 Medicine), Charité
 – Universitätsmedizin
 Berlin, Corporate Member
 of Freie Universität Berlin
 and Humboldt-Universität
 zu Berlin, Berlin, Germany
 Epidemiology Unit,
 German Rheumatism
 Research Center Berlin,
 Berlin, Germany

pulmonary involvement, vasculitis, or rheumatoid nodules are possible.¹ Insufficient control of the inflammatory process leads to subsequent structural joint damage that causes irreversible impairment of physical function.^{4–8}

The treat-to-target (T2T) concept in rheumatology comprises regular monitoring of disease activity using composite scores as well as therapeutic modifications based on the current disease activity level to achieve the targeted disease activity level.⁹ Over the past years, significant evidence favoring the application of a T2T concept in RA patients has been accumulated.^{9,10} Implementation of a T2T strategy showed improved physical function,^{11–13} enhanced health-related quality of life,¹¹ and cost-effectiveness^{11,14} compared with routine care. Thus, current treatment and management guidelines have given a clear recommendation to apply the T2T strategy in RA patients, aiming at clinical remission or –whether remission cannot be achieved – low disease activity (LDA) as an alternative target.^{15,16} Furthermore, it has been recommended to use validated composite scores for regular disease activity assessments.¹⁵

According to American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) remission criteria, the Simplified Disease Activity Index (SDAI) represents the most suitable composite score to define and assess the state of remission in clinical trials.¹⁷ SDAI is calculated by summation of patient and physician global disease activity assessment on a visual analogue scale from 0 to 10 cm, tender and swollen joint count (out of 28 joints), and the C-reactive protein (CRP) value in mg/dl.¹⁸ The Clinical Disease Activity Index (CDAI) was introduced as an alternative disease activity score for clinical routine, constituting of the same variables as SDAI but omitting the CRP value.¹⁹ As current, routine laboratory CRP values are mostly not immediately available in the outpatient rheumatological setting, the ACR/EULAR committee suggested CDAI as an alternative composite index for the remission definition in clinical practice.¹⁷

The CDAI showed a very good agreement with SDAI regarding disease activity categories²⁰ and CRP contributed on average only 5% to SDAI values¹⁹ in the CDAI validation studies. A composite score involving CRP as an objective inflammatory parameter will better reflect the real disease activity than a purely clinical score in certain situations, however. This might be especially

the case for patients with pain hypersensitivity (fibromyalgia) or indolent RA patients with a few subjective symptoms in which an objective inflammatory parameter may help to recognize and distinguish genuinely and apparently increased disease activity. Therefore, CDAI may lead to an over- or under-estimation of disease activity in aforementioned patient groups. Furthermore, a large register study found discrepant disease activity categories by SDAI and CDAI between 12.8% and 20.4%, and the authors concluded that acute-phase reactants may contribute more strongly to composite scores than originally assumed.²¹

Validated, quick quantitative C-reactive protein (qCRP) assays can provide a current CRP value within a few minutes after blood collection. In the past, we have already validated the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) using a qCRP assay (called ASDAS-Q) in a single-center pilot study²² and in a multicenter study with a higher sample size.²³ This qCRP assay can be also used for SDAI calculation (as SDAI-Q). As a timely available composite index containing an acute-phase reactant, the SDAI-Q may combine the advantages of the conventional SDAI as well as the advantages of the CDAI, but has not been validated yet.

The Disease Activity Score 28 (DAS28) is no more recommended for the definition of remission,¹⁷ among others, as the DAS28 remission state was shown to allow significant residual inflammation and performed worse in predicting good radiographic outcomes in comparison with other remission definitions.^{17,24} DAS28 is still frequently used in clinical practice, however. Thus, a qCRP-based DAS28 (DAS28-qCRP) might be helpful for some rheumatologists.

This study aimed to validate the SDAI-Q in a prospective, multicenter, cross-sectional pilot study in early and established RA patients receiving different medical treatments. Owing to its wide distribution in clinical practice, the performance of DAS28-qCRP in comparison with DAS28-CRP was also investigated.

Patients and methods

Patients and assessments

The current research project was conducted as part of a joint, higher level, multicenter research project to validate different disease activity scores

using a qCRP assay, including the validation of the ASDAS based on a qCRP assay.²³

This cross-sectional, multicenter pilot study was performed in Berlin, Germany. Five rheumatologic centers participated in this project, including two specialized academic university hospitals and three rheumatologic outpatient practices. The study recruitment took place between January 2020 and September 2020. All adult (≥ 18 years) patients with a clinical diagnosis of RA, who had given written informed consent, were considered eligible for study participation. Rheumatologists were encouraged to include consecutive patients. Exclusion criteria for study participation were a previously known clinically significant anemia, meaning a hemoglobin-concentration < 10 g/dl (< 6.2 mmol/l) or signs of an acute infection.²³ A structured rheumatologic assessment was performed in all study patients, including joint counts, patients' global assessment of disease activity, evaluator's global assessment of disease activity, and laboratory assessment. Patient's and evaluator's global assessments of disease activity were assessed on a visual analogue scale (VAS) from 0 cm = inactive to 10 cm = very active.

Measurement of routine laboratory CRP was performed in different certified laboratories by a conventional method (usually, a turbidimetric assay). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) measurement was conducted locally. Measurement of qCRP values was performed with the 'QuikRead go' instrument (Aidian Oy, Espoo, Finland, software versions 7.5.1 and 7.6.2) and the reagent kits 'QuikRead go wrCRP + Hb' (Aidian Oy). In most of the patients, whole blood from the blood collection system could be used for the qCRP evaluation, which would have been disposed otherwise. Instead of whole blood from the collection system, the qCRP measurement could also be performed with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or heparin whole blood, when the collection system was no more available or blood in the collection system was already coagulated.²³

The qCRP measurement range was dependent on the hematocrit concentration and according to the manufacturer is 0.5–200 mg/l for a hematocrit concentration of 40–45%.²³ Measurement of qCRP was available for samples having a hematocrit concentration between 15% and 75%.²³ Studies validating the 'QuikRead go' products were performed according to the Clinical and

Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines, EP5-A3.^{25,26} The qCRP measurement is based on an immunoturbidimetric method and was executed according to the assay instructions:²³ Ten microliters of whole blood were transferred into a glass capillary and from this capillary transferred into a special cuvette containing the reagent solution. The cuvette was closed with a reagent cap and then put into the 'QuikRead go' instrument²³ and the whole measurement can be performed in approximately 2 min. The precision of qCRP measurement was evaluated by the manufacturer in a multisite precision study.²⁷

The qCRP measurement device indicated all qCRP values with one decimal place. Quality controls were implemented once weekly using the 'QuikRead go wrCRP Control' (Aidian Oy) to verify correct measurement.²³

After all necessary parameters were available, disease activity scores (SDAI,¹⁸ SDAI-Q, CDAI,¹⁹ DAS28-CRP,²⁸ DAS28-qCRP, DAS28-ESR²⁹) were calculated using the routine laboratory CRP value, qCRP value, and ESR value. For CRP and qCRP values below the lowest detection limit, a value of 0.0 mg/l was used for further statistical analyses. SDAI and SDAI-Q were calculated according to the formula of Smolen *et al.*,¹⁸ CDAI according to the formula of Aletaha *et al.*,¹⁹ DAS28-ESR according to the formula of Prevoo *et al.*,²⁹ and DAS28-CRP and DAS28-qCRP according to Fransen *et al.*²⁸ For the analysis of identical numerical values (see section 'Outcomes'), all disease activity score values were rounded to one decimal place.

Using SDAI and SDAI-Q, patients were assigned to the following disease activity categories: remission = SDAI ≤ 3.3 ; low disease activity (LDA) = SDAI > 3.3 and ≤ 11 ; moderate disease activity (MDA) = SDAI > 11 and ≤ 26 ; and high disease activity (HDA) = SDAI > 26 .³⁰ Disease activity classification for CDAI was as follows: remission = CDAI ≤ 2.8 ; LDA = CDAI > 2.8 and ≤ 10 ; MDA = CDAI > 10 and ≤ 22 ; and HDA = CDAI > 22 .²⁰ For DAS28-CRP and DAS28-qCRP, the modified DAS28-CRP thresholds from Fleischmann *et al.*^{31,32} were used as follows: remission = DAS28-CRP < 2.4 ; LDA = DAS28-CRP ≥ 2.4 and ≤ 2.9 ; MDA = DAS28-CRP > 2.9 and ≤ 4.6 ; and HDA = DAS28-CRP > 4.6 . For DAS28-ESR, the original published disease activity criteria were applied: remission = DAS28-ESR

<2.6 ; LDA = DAS28-ESR ≥ 2.6 and ≤ 3.2 ; MDA = DAS28-ESR >3.2 and ≤ 5.1 ; and HDA = DAS28-ESR >5.1 .^{33,34}

Outcomes

The primary outcome of this study was the proportion of patients with identical disease activity category assignment by SDAI and SDAI-Q.

Secondary outcome measures were as follows:

- the proportion of patients with identical disease activity categories by SDAI and CDAI and by SDAI-Q and CDAI;
- the proportion of identical numerical values for SDAI-Q and SDAI, SDAI and CDAI as well as SDAI-Q and CDAI;
- the proportion of patients with identical disease activity categories by DAS28-CRP and DAS28-qCRP and by DAS28-ESR and DAS28-CRP;
- the proportion of identical numerical values for qCRP and routine laboratory CRP.

Identical numerical values of the different disease activity scores and CRP/qCRP were assumed if the numerical values were matching up to the first decimal place. To analyze the proportion of identical numerical values, values of SDAI, SDAI-Q, CDAI, and different DAS28 scores were rounded to one decimal place.

Sample size

Owing to the pilot project nature of this study, we aimed for a sample size of 100 RA patients to generate results that further projects could build on based on an adequate sample size calculation.

Statistical analysis

Demographic data, clinical and laboratory information as well as disease activity scores were analyzed using methods of descriptive statistics. The intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was quantified by calculating the NSAID equivalent score (modified formula according to Dougados *et al.*)³⁵

NSAID equivalent score³⁵

$$= \text{NSAID equivalent dose} \times \frac{\text{Days of intake per week}}{7}$$

To analyze the agreement of different disease activity categories, cross tabulations and weighted Cohen's kappa were calculated for SDAI and SDAI-Q, SDAI and CDAI, SDAI-Q and CDAI, DAS28-CRP and DAS28-qCRP as well as DAS28-CRP and DAS28-ESR.

Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to analyze the concordance regarding the numerical values of different disease activity scores and CRP *versus* qCRP values. For the calculation of ICC and their 95% confidence intervals (CIs), a mean-rating ($k=2$), absolute agreement, two-way mixed-effects model was applied. The statistical analyses were implemented using SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA, version number 27) and Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA, Office 2019).²³

Patients with missing routine laboratory CRP or qCRP values were not included in the statistical analysis. For patients with missing ESR (and thus missing DAS28-ESR) values, a general statistical analysis was performed, but outcomes including ESR or DAS28-ESR values were only analyzed for patients with available ESR and DAS28-ESR values.

The study was reported according to the STROBE statement.³⁶ This work was previously presented as a poster at the EULAR congress 2021,³⁷ at the 'Deutscher Rheumatologiekongress' 2021³⁸ and at the ACR congress 2021.³⁹

Results

Demographic and clinical characteristics

Altogether, 104 RA patients were eligible and have given written informed consent for study participation. Four of these patients could not be included in the statistical analysis because of missing qCRP values. Availability of both routine laboratory CRP and qCRP values was required to analyze the primary outcome measure. A total of 100 RA patients were included in the statistical analysis with all clinical data, routine laboratory CRP and qCRP values being available, while ESR measurement and DAS28-ESR were available for 99 of these patients. Patients with a previously known anemia were not considered for study participation, so no patient was excluded because of this reason.

Clinical, demographic, and treatment data are shown in Table 1 and Supplementary Table S1. Mean age of the included patients was 60.9 years; mean disease duration 11.4 years and 73 patients were female; 63 patients were rheumatoid factor (RF) positive, 57 patients were positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA) and 49 patients positive for both RF and ACPA. In this study, 40 patients received systemic glucocorticosteroids (GCs), 32 patients were treated with NSAIDs, 75 patients were treated with at least one conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARD), 15 patients were treated with targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (tsDMARDs) and 39 patients received biological disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) therapy.

Comparison of routine laboratory CRP and qCRP

The mean value of the routine laboratory CRP and qCRP was 7.0 ± 15.0 mg/l and 7.9 ± 17.0 mg/l, respectively (Table 1). Both measurement methods provided identical numerical CRP values in 12 of 100 patients. The mean difference of both CRP measurement methods was 0.9 ± 2.7 mg/l; observed differences between routine laboratory CRP and qCRP ranged from -4.3 to 17.2 mg/l. A Bland-Altman plot for the routine laboratory CRP and qCRP shows the agreement of numerical values by both measurement methods (Figure 1).

The 95% limits of agreement were located at -4.4 and 6.2 mg/l. ICC for routine laboratory CRP and qCRP was 0.992 (95% CI=0.987; 0.995) (Table 2).

Comparison of SDAI, SDAI-Q, and CDAI (disease activity categories, numerical values)

Comparing SDAI and SDAI-Q, all patients were assigned to identical disease activity categories as shown in Table 3A. Weighted Cohen's kappa was 1.000 (95% CI=1.000; 1.000).

The SDAI-Q provided identical values as the SDAI in 37 of 100 patients when values were rounded to one decimal. Mean of the differences between SDAI and SDAI-Q was 0.1 ± 0.3 with observed differences ranging from -0.4 and 1.7 . ICC for SDAI and SDAI-Q was 1.000 (95% CI=1.000; 1.000) (Table 2). The agreement of numerical values by SDAI and SDAI-Q is

graphically illustrated in a Bland-Altman plot (Figure 2).

Table 3B shows that 7 of 100 patients differed in their disease activity categories with CDAI compared with SDAI/SDAI-Q. In five of these seven cases, patients were assigned to a higher disease activity category when using the CDAI – all of these five patients had CRP and qCRP values of ≤ 6.6 mg/l and CDAI values close to the cut-offs for remission/LDA (2.8) or LDA/MDA (10). The two patients with lower disease activity categories by CDAI compared with SDAI/SDAI-Q had high CRP and qCRP values (> 29.1 mg/l) (Supplementary Table S2). Weighted Cohen's kappa for disease activity categories by CDAI and SDAI/SDAI-Q was 0.929 (95% CI=0.878; 0.981) (Table 3B).

Identical values by CDAI and SDAI were seen in 15 patients and by CDAI and SDAI-Q in 18 patients when values were rounded to one decimal. Mean of the differences between CDAI and SDAI was 0.7 ± 1.5 with differences ranging between 0.0 and 11.8; for CDAI and SDAI-Q, the mean of the differences was 0.8 ± 1.7 with differences ranging from 0.0 to 13.2. ICC for SDAI and CDAI was 0.991 (95% CI=0.983; 0.995) and for SDAI-Q and CDAI 0.989 (95% CI=0.978; 0.994), also shown in Table 2. A Bland-Altman plot illustrates the agreement of numerical values by SDAI-Q and CDAI (Figure 3).

Comparison of DAS28-CRP, DAS28-qCRP, and DAS28-ESR (disease activity categories, numerical values)

In 99 of all 100 patients, DAS28-qCRP provided identical disease activity categories in comparison with DAS28-CRP with a weighted Cohen's kappa of 0.991 (95% CI=0.973; 1.000) (Supplementary Table S3). The patient with different disease activity categories showed a lower disease activity category when using the DAS28-qCRP: LDA by DAS28-qCRP (2.74) versus MDA by DAS28-CRP (2.95); routine laboratory CRP was 0.8 mg/l and the qCRP value was below the lowest detection limit. Identical numerical values with DAS28-CRP and DAS28-qCRP occurred in 43 of 100 patients when values were rounded to one decimal. The mean difference of DAS28-CRP and DAS28-qCRP was 0.01 ± 0.10 , with differences ranging from -0.25 to 0.23 .

Table 1. Demographic, clinical, laboratory, and treatment characteristics.

Demographics	
Age in years, mean \pm SD	60.9 \pm 13.8
Disease duration in years, mean \pm SD	11.4 \pm 10.0
Female sex, n (%)	73 (73.0%)
Laboratory	
RF positive, n (%)	63 (63.0%)
ACPA positive, n (%)	57 (57.0%)
RF and ACPA positive, n (%)	49 (49.0%)
RF and ACPA negative, n (%)	29 (29.0%)
Routine laboratory CRP in mg/L, mean \pm SD	7.0 \pm 15.0
qCRP in mg/L, mean \pm SD	7.9 \pm 17.0
Difference between routine laboratory CRP and qCRP in mg/L, mean \pm SD	0.9 \pm 2.7
ESR in mm/h, mean \pm SD	22.4 \pm 17.6
Disease activity	
SDAI, mean \pm SD	10.4 \pm 9.0
SDAI-Q, mean \pm SD	10.5 \pm 9.0
CDAI, mean \pm SD	9.7 \pm 8.6
DAS28-CRP, mean \pm SD	2.62 \pm 1.12
DAS28-qCRP, mean \pm SD	2.64 \pm 1.14
DAS28-ESR, mean \pm SD	3.13 \pm 1.20
Treatment	
NSAIDs, n (%)	32 (32.0%)
• Mean NSAID equivalent score \pm SD for patients receiving NSAIDs ^a	34.8 \pm 35.8
Systemic GC, n (%)	40 (40.0%)
• Mean dosage of prednisolone equivalent \pm SD in mg/d, for patients under GC	5.4 \pm 4.0
csDMARDs, n (%)	75 (75.0%)
• Methotrexate, n (%)	65 (65.0%)

(Continued)

Table 1. (Continued)

• Leflunomide, n (%)	13 (13.0%)
• Others, n (%)	6 (6.0%)
tsDMARDs (all JAK-I), n (%)	15 (15.0%)
bDMARDs, n (%)	39 (39.0%)

ACPA, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; bDMARDs, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; DAS28, Disease Activity Score 28; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GC, glucocorticosteroid; JAK-I, Janus kinase inhibitor; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; qCRP, quick quantitative C-reactive protein; RF, rheumatoid factor; SD, standard deviation; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SDAI-Q, SDAI calculated with a qCRP assay; tsDMARDs, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs.

n = 100; for ESR and DAS28-ESR, n = 99. ACPA and RF status were quoted according to the local laboratory of each center.

^aModified formula for NSAID equivalent score based on Dougados et al.²⁵ NSAID-equivalent-dose \times (days of intake per week/7).²⁵

With DAS28-ESR, 29 of 99 patients (29.3%) showed a different disease activity category in comparison with DAS28-CRP with a weighted Cohen's kappa of 0.707 (95% CI = 0.611; 0.802) (Supplementary Table S4). Within this group, 21 patients had a higher disease activity category with DAS28-ESR, one patient showed a discrepancy of two disease activity categories higher (MDA *versus* remission) with DAS28-ESR compared with DAS28-CRP. In eight patients, the DAS28-CRP (using the modified Fleischmann cut-off values) resulted in a higher disease activity category in comparison with DAS28-ESR and one patient was assigned to a disease activity category of two levels higher by DAS28-CRP. Identical numerical values of DAS28-ESR and DAS28-CRP were seen in 3 of 99 (3.0%) patients when values were rounded to one decimal. The mean difference of DAS28-CRP and DAS28-ESR was 0.50 \pm 0.55, with the mean of DAS28-ESR being slightly higher and showing differences ranging from -1.71 to 1.49.

ICC values of different DAS28 scores are presented in Table 2. Bland-Altman plots illustrating the agreement of DAS28-CRP and DAS28-qCRP values as well as DAS28-CRP and DAS28-ESR values are shown in Supplementary Figures S1 and S2.

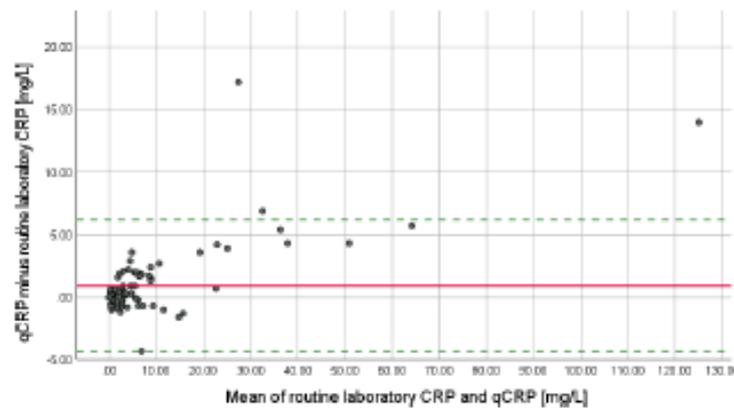


Figure 1. Bland-Altman plot for routine laboratory CRP and qCRP. The solid line marks the mean difference between routine laboratory CRP and qCRP (0.915 mg/l). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement [-4.372; 6.202 mg/l].

CRP, C-reactive protein; qCRP, quick quantitative C-reactive protein.

Discussion

This study investigated the performance of disease activity scores based on a validated qCRP measurement (SDAI-Q, DAS28-qCRP) compared with scores using routine laboratory CRP in a typical cohort of RA patients. Regarding the assignment to disease activity categories, the SDAI-Q showed an absolute agreement with the conventional SDAI. The DAS28-qCRP provided an almost perfect agreement of disease activity categories compared with the conventional DAS28-CRP.

According to this study, the qCRP measurement tended to yield slightly higher numerical values than routine laboratory CRP with a mean difference of 0.9 mg/l. This was especially the case for generally high CRP values (illustrated in the respective Bland-Altman plot, Figure 1): above the mean value of 20 mg/l for both CRP measurement methods, qCRP always resulted in higher numerical values than routine laboratory CRP. This observation had no effect on the disease activity assignment by SDAI-Q in comparison with SDAI, however, as all patients achieved the same disease activity category. In the only patient with different disease activity categories by DAS28-qCRP and DAS28-CRP (DAS28-qCRP: 2.74, LDA; DAS28-CRP: 2.95; MDA), routine laboratory CRP here showed a higher numerical value of 0.8 mg/l in comparison with the qCRP that was beneath the lowest detection limit. Remarkably, the DAS28-CRP value of this patient lies with 2.95 very close to the cut-off value between LDA and MDA of 2.90 according to Fleischmann *et al.*³² Overall, the discrepancy between qCRP

Table 2. ICC for different CRP measurement methods and disease activity scores.

	ICC	95% confidence interval
Routine laboratory CRP versus qCRP ($n = 100$)	0.992	[0.987; 0.995]
SDAI and SDAI-Q ($n = 100$)	1.000	[1.000; 1.000]
SDAI and CDAI ($n = 100$)	0.991	[0.983; 0.995]
SDAI-Q and CDAI ($n = 100$)	0.989	[0.978; 0.994]
DAS28-CRP and DAS28-qCRP ($n = 100$)	0.998	[0.997; 0.999]
DAS28-CRP and DAS28-ESR ($n = 99$)	0.898	[0.526; 0.960]

CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score 28; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ICC, intraclass correlation coefficient; qCRP, quick quantitative CRP; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SDAI-Q, SDAI calculated with a qCRP assay.
Model: two-way mixed-effects model.
Type: multiple measurements.
Definition: absolute agreement.

and routine laboratory CRP demonstrated no relevant clinical impact on the allocation of disease activity categories in our cohort of RA patients.

According to our data, the CDAI showed a very good agreement with SDAI/SDAI-Q regarding the assignment to identical disease activity categories (93 of 100 patients). In five patients, CDAI resulted in a one level higher disease activity category than SDAI/SDAI-Q. All of these patients had low CRP values and therefore similar SDAI,

Table 3. (A) Disease activity categories by SDAI-Q versus SDAI and (B) disease activity categories by SDAI-Q versus CDAI.

A		SDAI-Q (n = 100)			
		Remission (≤3.3)	Low disease activity (>3.3 and ≤11)	Moderate disease activity (>11 and ≤26)	High disease activity (>26)
SDAI	Remission (≤3.3)	28 (28.0%)			
	Low disease activity (>3.3 and ≤11)		31 (31.0%)		
	Moderate disease activity (>11 and ≤26)			35 (35.0%)	
	High disease activity (>26)				6 (6.0%)
Weighted Cohen's kappa: 1.000 (95% CI= 1.000; 1.000)					
B		SDAI-Q (n = 100)			
		Remission (≤3.3)	Low disease activity (>3.3 and ≤11)	Moderate disease activity (>11 and ≤26)	High disease activity (>26)
CDAI	Remission (≤2.8)	26 (26.0%)			
	Low disease activity (>2.8 and ≤10)	2 (2.0%)	28 (28.0%)	2 (2.0%)	
	Moderate disease activity (>10 and ≤22)		3 (3.0%)	33 (33.0%)	
	High disease activity (>22)				6 (6.0%)
Weighted Cohen's Kappa: 0.929 (95% CI= 0.878; 0.981)					
CDAI, Clinical Disease Activity Index; CI, confidence interval; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SDAI-Q, SDAI calculated with a quick quantitative C-reactive protein assay. Fields highlighted in green indicate matching disease activity categories according to both methods. Fields highlighted in red indicate that disease activity categories do not match. Percentage values refer to the entire study population included in statistical analysis.					

SDAI-Q, and CDAI values, all close to the cut-off values between remission versus LDA and LDA versus MDA (Supplementary Table S2). This different classification of these five patients could be well explained by the slightly lower cut-off values of CDAI in comparison with SDAI. Higher disease activity categories by SDAI/SDAI-Q compared with CDAI were seen in two patients with high CRP values. Consequently, a relevant numerical difference between SDAI and CDAI values occurred in these two patients. Summarizing, CDAI showed a very good agreement with SDAI in the majority of RA patients, but led to a different estimation of disease activity in 7.0% which was not the case for SDAI-Q.

A randomized controlled trial by Hodkinson *et al.* investigated the performance of a T2T strategy targeting LDA using SDAI or CDAI in a resource-constrained setting. The authors found no significant differences in achieving DAS28 remission and LDA at 12 months in both groups, but did not compare the agreement of disease activity categories by SDAI and CDAI in individual patients.⁴⁰ In the study establishing CDAI cut-off values, Aletaha and Smolen²⁰ showed identical disease activity categories by SDAI and CDAI in 90.4% of patients, a similar proportion compared with our results. Another study by Martins *et al.* investigated the concordance of disease activity categories between SDAI and CDAI in a large

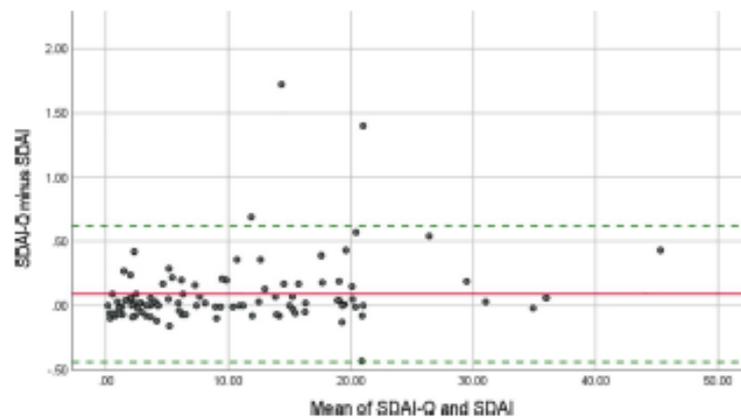


Figure 2. Bland-Altman plot for SDAI and SDAI-Q. The solid line marks the mean difference between SDAI and SDAI-Q (0.092). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement [-0.437; 0.620]. X- and Y-axis indicate the 'mean of SDAI-Q and SDAI' as well as 'SDAI-Q minus SDAI' in SDAI points. SDAI, Simplified Disease Activity Index; SDAI-Q, SDAI calculated with a quick quantitative C-reactive protein assay.

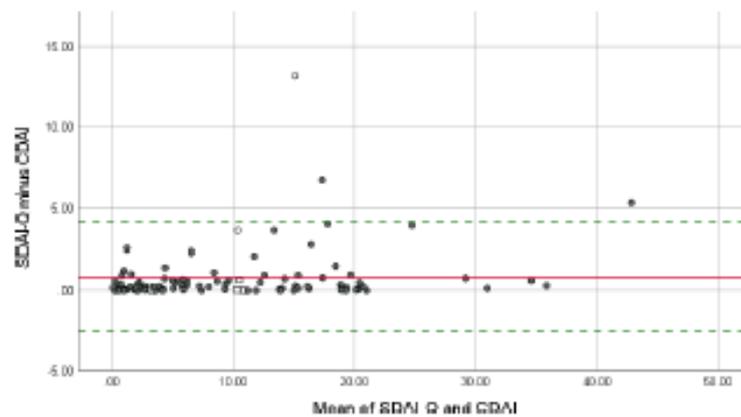


Figure 3. Bland-Altman plot for SDAI-Q and CDAI.

CDAI, Clinical Disease Activity Index; SDAI-Q, SDAI calculated with a quick quantitative C-reactive protein assay. Difference in disease activity category between SDAI-Q and CDAI:

- Higher disease activity category with CDAI (one category higher with CDAI).
- Same disease activity category.
- Higher disease activity category with SDAI-Q (one category higher with SDAI-Q).

The solid line marks the mean difference between SDAI-Q and CDAI (0.789). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement [-2.540; 4.117]. X- and Y-axis indicate the 'mean of SDAI-Q and CDAI' as well as 'SDAI-Q minus CDAI' in SDAI points.

cohort of RA patients. The study showed a disagreement of SDAI and CDAI disease activity classification between 12.8% and 20.4% depending on the analyzed disease activity category,²¹ notably higher than in this study.

The agreement of disease activity categories by DAS28-qCRP in comparison with DAS28-CRP was almost perfect (99%). In this study, we used modified DAS28-CRP cut-off values according to Fleischmann *et al.*, which accounted for the systematically lower numerical values of DAS28-CRP compared with DAS28-ESR^{31,32} as

observed in this study (Table 1) and several other studies.^{31,41,42} Nevertheless, a substantial proportion of patients (29%) was classified differently using DAS28-ESR compared with DAS28-CRP, and more patients were assigned to the 'remission' status using DAS28-CRP. Consequently, DAS28-CRP and DAS28-ESR should not be used interchangeably and the DAS28-qCRP may serve as a timely available alternative to DAS28-CRP. It is important to note that the DAS28 scores in general are no longer recommended for assessing remission in RA patients, however.^{17,32}

The limitations of this study include that all study centers were located in Berlin, having 3.7 million inhabitants.⁴³ Patients were recruited from different private outpatient practices, and specialized academic centers and different local laboratories were involved, however. As a consequence, we would not assume different results with study centers located at different places in Germany.²³ Further notable limitations are the cross-sectional design of this study as well as the rather small sample size of 100 RA patients. Nevertheless, our recent work can be seen as a proof of concept, and the performance of the SDAI-Q should be further investigated in larger studies and also assessed for its sensitivity to change in longitudinal studies. Another limitation of the presented study is that patients with a pre-known clinically significant anemia (hemoglobin-concentration below 10g/dl) before study enrollment could not be included in the study because of the exclusion criteria. The rationale for this exclusion criterion was to avoid additional blood sampling in patients with a previously known anemia, when whole blood from the collection system was no more available for the qCRP measurement. A further potential limitation of this study is that the qCRP assay used in this study gives accurate results only for hematocrit concentrations between 15% and 75% and that the qCRP measurement range depends on the hematocrit concentration,²³ whereas an exclusion because of a hematocrit concentration out of this range will only rarely occur with limited clinical relevance.

Conclusion

In conclusion, the SDAI-Q could be validated in this study, showing absolute agreement with SDAI regarding disease activity classification. Determination of qCRP only requires one drop of blood (e.g. from the finger berry before the physician's appointment) and can provide current CRP values within a few minutes after sampling, making SDAI-Q a timely available, easy to perform disease activity score involving an acute-phase reactant. The SDAI-Q may therefore facilitate the implementation of a T2T approach in clinical trials and can be also used in clinical routine.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice (GCP). The study

was approved by the responsible ethical committee of the coordinating study center (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany) (EA4/208/19). All patients provided written informed consent before any study specific procedures were performed.

Consent for publication

All patients have given written informed consent to the publication of study results in an anonymous form, which does not allow the identification of individual study participants.

Author contributions

Julia Schally: Formal analysis; Investigation; Project administration; Writing – original draft.

Henning Christian Brandt: Investigation; Writing – review & editing.

Jan Brandt-Jürgens: Investigation; Writing – review & editing.

Gerd R. Burmester: Conceptualization; Investigation; Writing – review & editing.

Hildrun Haibel: Investigation; Writing – review & editing.

Henriette Käding: Investigation; Writing – review & editing.

Kirsten Karberg: Investigation; Writing – review & editing.

Susanne Lüders: Investigation; Writing – review & editing.

Burkhard Muche: Conceptualization; Investigation; Writing – review & editing.

Mikhail Protopopov: Investigation; Writing – review & editing.

Valeria Rios Rodriguez: Investigation; Writing – review & editing.

Murat Torgutalp: Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing.

Maryna Verba: Formal analysis; Methodology; Software; Validation; Writing – review & editing.

Silke Zinke: Investigation; Writing – review & editing.

Denis Poddubnyy: Conceptualization; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Writing – review & editing.

Fabian Proft: Conceptualization; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project

administration; Writing – original draft; Writing – review & editing.

Acknowledgements

The authors deeply thank Braun T, Doerwald C, Deter N, Höppner C, Igel S, Lackinger J, Lorenz C, Lunkwitz K, Mandt B, and Zernicke J for their practical support and coordinating the study.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was partially supported by an unrestricted research grant from Novartis [MAIN457A_FVMH0]. Testing kits were provided free of charge from Aidian Oy.

Competing interests

The author disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: JS: nothing to disclose. HCB: nothing to disclose. JB-J: personal fees from AbbVie, Affibody, BMS, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sun Pharma, and UCB outside the presented work. GRB: personal fees from AbbVie, BMS, Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Amgen, Roche, and Sanofi outside the presented work. HH: personal fees from Janssen, AbbVie, MSD, Pfizer, Novartis, Roche, and Sobi outside the presented work. HK: nothing to disclose. KK: personal fees from AbbVie, Lilly, Roche, Novartis, Sanofi, and Galapagos outside the presented work. SL: nothing to disclose. BM: personal fees from UCB, Amgen, Gilead, and Hexal Sandoz outside the presented work. MP: personal fees from Novartis outside the presented work. VRR: nothing to disclose. MT: nothing to disclose. MV: nothing to disclose. SZ: nothing to disclose. DP: reports grants and personal fees from AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, and Pfizer and personal fees from Bristol-Myers Squibb, Janssen, Roche, UCB, Biocad, GlaxoSmithKline, Gilead, and Samsung Bioepis outside the presented work. FP: reports grants and personal fees from Novartis, Lilly, and UCB and personal fees from AbbVie, AMGEN, BMS, Celgene, Janssen, Hexal, MSD, Pfizer, and Roche outside the presented work.

Availability of data and materials

De-identified participant data can be made available after approval of a written request for scientific purposes by the corresponding author.

ORCID iDs

Julia Schally  <https://orcid.org/0000-0001-6930-2443>

Gerd R. Burmester  <https://orcid.org/0000-0001-7518-1131>

Hildrun Haibel  <https://orcid.org/0000-0002-5180-1831>

Murat Torgutalp  <https://orcid.org/0000-0003-4600-9484>

Denis Poddubnyy  <https://orcid.org/0000-0002-4537-6015>

Fabian Proft  <https://orcid.org/0000-0003-4306-033X>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

- Smolen JS, Aletaha D and McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–2038.
- Silman AJ and Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(Suppl. 3): S265–S272.
- Aletaha D and Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018; 320: 1360–1372.
- Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1157–1163.
- Welsing PM, Landewè RB, van Riel PL, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2082–2093.
- Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–827.
- Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2009–2017.
- Aletaha D, Smolen J and Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying

- reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2784–2792.
9. Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 297–302.
 10. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, *et al*. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 16–22.
 11. Grigor C, Capell H, Stirling A, *et al*. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–269.
 12. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, *et al*. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 845–850.
 13. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, *et al*. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 65–69.
 14. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, *et al*. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 350.
 15. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, *et al*. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 3–15.
 16. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–699.
 17. Felson DT, Smolen JS, Wells G, *et al*. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–413.
 18. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, *et al*. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42: 244–257.
 19. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, *et al*. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R796–R806.
 20. Aletaha D and Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S100–S108.
 21. Martins FM, da Silva JA, Santos MJ, *et al*. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt. *Rheumatology* 2015; 54: 286–291.
 22. Proft F, Muche B, Spiller L, *et al*. Performance of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2020; 87: 69–73.
 23. Proft F, Schally J, Brandt HC, *et al*. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720X221085951.
 24. Aletaha D and Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3702–3711.
 25. QuikRead go wrCRP+Hb IFU (GB, DE, FR, IT), 146255, 152633: assay procedure, <https://www.aidian.eu/point-of-care/quikread-go/quikread-go-wrcrphb#documents-and-materials> (accessed 5 December 2021).
 26. McEnroe RJ, Durham AP, Goldford MD, *et al*. *CLSI. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; approved guideline (CLSI document EP05-A3)*. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
 27. Luokola P, Meriläinen L and Orivuori L. Multisite precision study with QuikRead go wrCRP+Hb test in Mehläinen, <https://www.aidian.eu/point-of-care/quikread-go/quikread-go-wrcrphb#documents-and-materials> (2021, accessed 9 January 2022).
 28. Fransen J, Welsing P, De Keijzer R, *et al*. Disease Activity Scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 62: 151.
 29. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, *et al*. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.
 30. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, *et al*. Remission and active disease in rheumatoid

- arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2625–2636.
31. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, *et al*. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open* 2017; 3: e000382.
 32. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, *et al*. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1132–1137.
 33. van Gestel AM, Haagsma CJ and van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845–1850.
 34. Fransen J, Creemers MC and Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004; 43: 1252–1255.
 35. Dougados M, Simon P, Braun J, *et al*. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 249–251.
 36. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, *et al*. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297.
 37. Schally J, Brandt H, Brandt-Jürgens J, *et al*. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a national, multicenter study [Abstract]. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(Suppl. 1): 456, <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/index.cfm?searchfor=SDAI-Q&c=a&view=1&item=2021POS0453> (accessed 12 December 2021).
 38. Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, *et al*. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a national, multicenter study [Abstract], https://dgrh-kongress.de/fileadmin/user_upload/DGRh2021_Abtractband.pdf (accessed 24 December 2021).
 39. Schally J, Brandt H, Brandt-Jürgens J, *et al*. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a national, multicenter study [Abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(Suppl. 10), <https://acrabstracts.org/abstract/validation-of-the-simplified-disease-activity-index-sdai-with-a-quick-quantitative-c-reactive-protein-assay-sdai-q-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-a-national-multicenter-study/> (accessed 12 December 2021).
 40. Hodkinson B, Musenge E and Tikly M. Tight control of rheumatoid arthritis in a resource-constrained setting: a randomized controlled study comparing the clinical disease activity index and simplified disease activity index. *Rheumatology* 2015; 54: 1033–1038.
 41. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, *et al*. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 783–789.
 42. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, *et al*. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1221–1226.
 43. Koptuyug E. Number of inhabitants in Berlin in Germany from 1960 to 2020, <https://www.statista.com/statistics/1109950/number-of-inhabitants-berlin-germany/> (accessed 5 December 2021).

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

SUPPLEMENTARY DATA

 **Supplementary Table S1: Pharmacological treatment at the time of study participation.**

Systemic glucocorticosteroids, n (%)	40 (40.0%)
Mean dosage of prednisolone equivalent per day in mg for all RA patients receiving systemic glucocorticosteroids \pm SD	5.4 \pm 4.0
NSAIDs, n (%)	32 (32.0%)
Mean NSAID equivalent score \pm SD for patients receiving NSAIDs as medication*	34.8 \pm 35.8
Number of patients with NSAID equivalent score of 100*	6 (6.0%)
At least one csDMARDs, n (%)	75 (75.0%)
Combination of two csDMARDs, n (%)	9 (9.0%)
Methotrexate, n (%)	65 (65.0%)
Leflunomide, n (%)	13 (13.0%)
Sulfasalazine, n (%)	1 (1.0%)
Azathioprine, n (%)	1 (1.0%)
Hydroxychloroquine, n (%)	4 (4.0%)
tsDMARDs (JAK-I), n (%)	15 (15.0%)
bDMARDs, n (%)	39 (39.0%)
TNF inhibitors, n (%)	26 (26.0%)
IL-6R inhibitors, n (%)	7 (7.0%)
Anti-B cell (CD20), n (%)	4 (4.0%)
IL-12/-23 inhibitors, n (%)	1 (1.0%)
CTLA4 fusion protein, n (%)	1 (1.0%)
csDMARD monotherapy	38 (38.0%)
tsDMARD monotherapy	6 (6.0%)
bDMARD monotherapy	11 (11.0%)
csDMARDs + bDMARDs combination	28 (28.0%)
csDMARDs + tsDMARDs combination	9 (9.0%)
No csDMARDs / tsDMARDs and no bDMARDs	8 (8.0%)

n = 100

*Modified formula for NSAID equivalent score based on Dougados et al.²⁵:

NSAID-equivalent-dose \times (days of intake per week / 7)²⁵.

bDMARDs = biological DMARDs, csDMARDs = conventional synthetic DMARDs, CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs, IL-12/-23 = interleukin-12/-23, IL-6R = interleukin-6 receptor, JAK-I = Janus kinase inhibitors, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, SD = standard deviation, TNF = tumour necrosis factor, tsDMARDs = targeted synthetic DMARDs.

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

Supplementary Table S2: Patients with different disease activity categories by CDAI and SDAI / SDAI-Q.

SDAI	SDAI-Q	CDAI	SJC	TJC	PGA	PhGA	Routine laboratory CRP (mg/l)	qCRP (mg/l)
Higher disease activity category with CDAI than SDAI / SDAI-Q:								
3.30 (REM)	3.22 (REM)	3.00 (LDA)	0	1	1.0	1.0	3.0	2.2
3.30 (REM)	3.30 (REM)	3.30 (LDA)	0	0	1.6	1.7	0.0*	0.0*
10.50 (LDA)	10.86 (LDA)	10.20 (MDA)	1	1	4.7	3.5	3.0	6.6
10.36 (LDA)	10.35 (LDA)	10.30 (MDA)	2	2	5.7	0.6	0.6	0.5
10.90 (LDA)	10.90 (LDA)	10.90 (MDA)	0	1	5.0	4.9	0.0*	0.0*
Higher disease activity category with SDAI / SDAI-Q than CDAI:								
11.51 (MDA)	12.20 (MDA)	8.60 (LDA)	0	0	7.9	0.7	29.1	36.0
20.30 (MDA)	21.70 (MDA)	8.50 (LDA)	0	0	4.0	4.5	118.0	132.0

*CRP values of 0.0 indicate that values were under the lowest detection limit.

SJC and TJC refer to 28 joints. PGA and PhGA were assessed on a visual-analogue scale from 0 cm = inactive to 10 cm = very active.

CDAI = Clinical Disease Activity Index, CRP = C-reactive protein, LDA = low disease activity, MDA = moderate disease activity, PGA = patient global assessment of disease activity, PhGA = physician global assessment of disease activity, qCRP = quick quantitative CRP, REM = remission, SDAI = Simplified Disease Activity Index, SDAI-Q = SDAI calculated with a qCRP assay, SJC = swollen joint count, TJC = tender joint count.

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

Supplementary Table S3: Disease activity categories by DAS28-qCRP vs. DAS28-CRP.

(with newly published DAS28-CRP thresholds according to Fleischmann et al. ^{31, 32})		DAS28-qCRP (n = 100)			
		Remission (< 2.4)	Low Disease Activity (≥ 2.4 and ≤ 2.9)	Moderate Disease Activity (> 2.9 and ≤ 4.6)	High Disease Activity (> 4.6)
DAS28-CRP	Remission (< 2.4)	48 (48.0%)			
	Low Disease Activity (≥ 2.4 and ≤ 2.9)		9 (9.0%)		
	Moderate Disease Activity (> 2.9 and ≤ 4.6)		1 (1.0%)	37 (37.0%)	
	High Disease Activity (> 4.6)				5 (5.0%)
Weighted Cohen's kappa: 0.991 (95% CI: 0.973; 1.000)					

The fields highlighted in red indicate that activity categories do not match between both compared scores. Percentage values refer to the entire study population included in statistical analysis.

CRP = C-reactive protein, DAS28 = Disease Activity Score 28, qCRP = quick quantitative CRP.

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

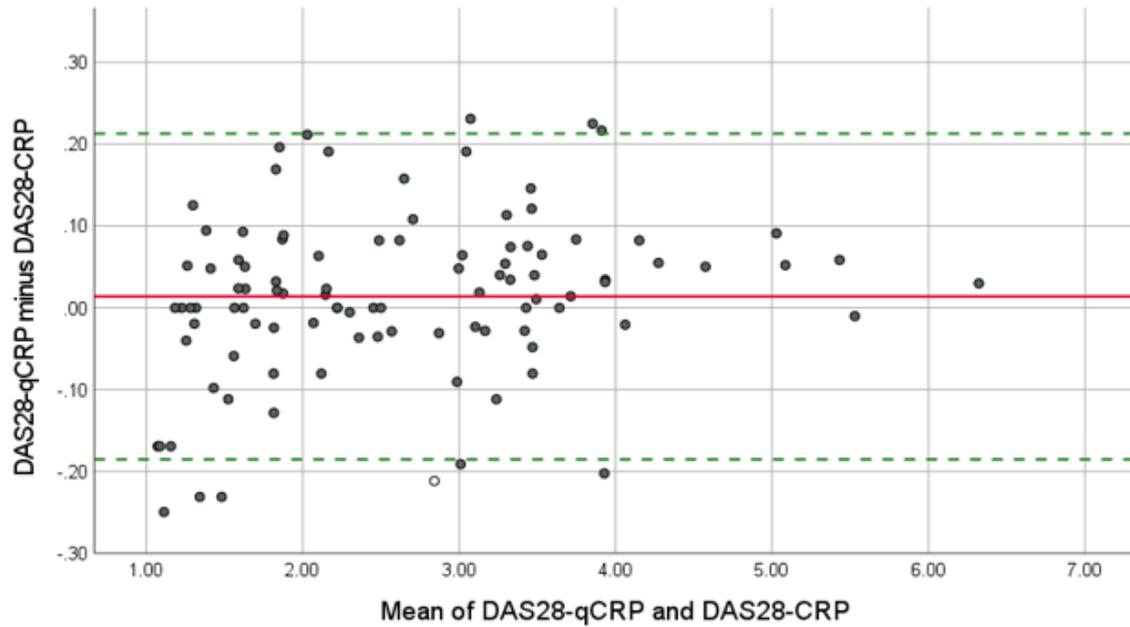
Supplementary Table S4: Disease activity categories by DAS28-ESR vs. DAS28-CRP.

(with newly published DAS28-CRP thresholds according to Fleischmann et al. ^{31, 32})		DAS28-ESR (n = 99)			
		Remission (< 2.6)	Low Disease Activity (≥ 2.6 and ≤ 3.2)	Moderate Disease Activity (> 3.2 and ≤ 5.1)	High Disease Activity (> 5.1)
DAS28-CRP	Remission (< 2.4)	30 (30.3%)	16 (16.2%)	1 (1.0%)	
	Low Disease Activity (≥ 2.4 and ≤ 2.9)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	3 (3.0%)	
	Moderate Disease Activity (> 2.9 and ≤ 4.6)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	32 (32.3%)	1 (1.0%)
	High Disease Activity (> 4.6)			2 (2.0%)	3 (3.0%)
Weighted Cohen's kappa: 0.707 (95% CI: 0.611; 0.802)					

The fields highlighted in red indicate that activity categories do not match between both compared scores. Percentage values refer to the 99 patients for whom DAS28-ESR could be calculated.

CRP = C-reactive protein, DAS28 = Disease Activity Score 28, ESR = erythrocyte sedimentation rate.

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

Supplementary Figure S1: Bland-Altman plot for DAS28-qCRP and DAS28-CRP.

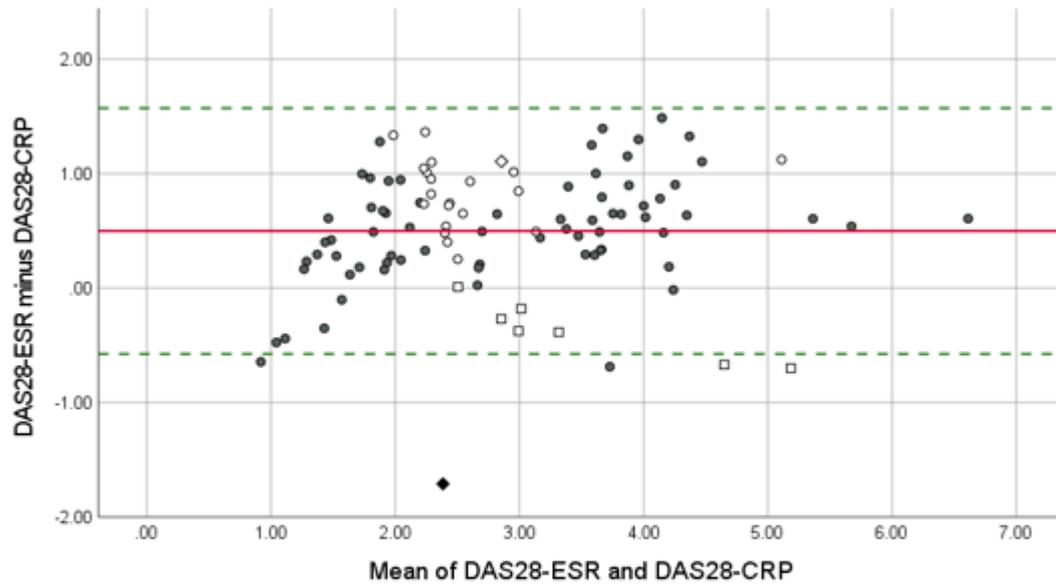
Difference in disease activity category between DAS28-qCRP and DAS28-CRP:

- Same disease activity category
- Higher disease activity category with DAS28-CRP (one category higher with DAS28-CRP)

The solid line marks the mean difference between DAS28-CRP and DAS28-qCRP (0.014). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-0.185; 0.213). X- and Y-axis indicate the "mean of DAS28-qCRP and DAS28-CRP" as well as "DAS28-qCRP minus DAS28-CRP" in DAS28 points.

CRP = C-reactive protein, DAS28 = Disease Activity Score 28, qCRP = quick quantitative CRP

Validation of the SDAI with a quick quantitative CRP assay (SDAI-Q)

Supplementary Figure S2: Bland-Altman plot for DAS28-ESR and DAS28-CRP.

Difference in disease activity category between DAS28-ESR and DAS28-CRP:

- ◆ Higher disease activity category with DAS28-CRP (two categories higher with DAS28-CRP)
- Higher disease activity category with DAS28-CRP (one category higher with DAS28-CRP)
- Same disease activity category
- Higher disease activity category with DAS28-ESR (one category higher with DAS28-ESR)
- ◇ Higher disease activity category with DAS28-ESR (two categories higher with DAS28-ESR)

The solid line marks the mean difference between DAS28-ESR and DAS28-CRP (0.500). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-0.574; 1.573). X- and Y-axis indicate the "mean of DAS28-ESR and DAS28-CRP" as well as "DAS28-ESR minus DAS28-CRP" in DAS28 points.

CRP = C-reactive protein, DAS28 = Disease Activity Score 28, ESR = erythrocyte sedimentation rate.

RMD
OpenRheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL RESEARCH

Evaluation of the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: a prospective multicentre cross-sectional study

Fabian Proft ¹, Julia Schally ¹, Henning Christian Brandt,² Jan Brandt-Juergens,³ Gerd Rüdiger Burmester ⁴, Hiltrun Haibel,¹ Henriette Käding,¹ Kirsten Karberg,² Susanne Lüders,¹ Burkhard Muche ¹, Mikhail Protopopov ¹, Judith Rademacher ^{1,5}, Valeria Rios Rodriguez,¹ Murat Torgutalp ¹, Maryna Verba,¹ Silke Zinke,⁶ Denis Poddubny ^{1,7}

To cite: Proft F, Schally J, Brandt HC, et al. Evaluation of the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: a prospective multicentre cross-sectional study. *RMD Open* 2022;8:e002626. doi:10.1136/rmdopen-2022-002626

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002626>).

FP and JS are joint first authors.

Received 29 July 2022
Accepted 9 October 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Fabian Proft;
Fabian.Proft@charite.de

ABSTRACT

Objectives This study aimed to evaluate the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) based on a quick quantitative C reactive protein (qCRP) assay (Q-DAPSA) in a multicentre, prospective, cross-sectional study in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Methods The assessment of prospectively recruited study patients included joint examination and patient reported outcome (PRO) measures (patient global assessment, patient pain assessment). Following, the DAPSA based on a routine laboratory CRP measurement, Q-DAPSA and clinical DAPSA (cDAPSA) were calculated. Cross-tabulations and weighted Cohen's kappa were performed to analyse the agreement of disease activity categories. Bland-Altman plots and Intraclass correlation coefficients were used to determine the agreement of numerical values regarding CRP and qCRP as well as different disease activity scores.

Results Altogether, 104 patients with PsA could be included in the statistical analysis. With Q-DAPSA, 102 of 104 (98.1%) patients achieved identical disease activity categories in comparison to DAPSA with a weighted Cohen's kappa of 0.980 (95% CI: 0.952 to 1.000). The agreement between DAPSA and cDAPSA was slightly lower with identical disease activity categories seen in 97 of 104 (93.3%) of patients and with a weighted Cohen's kappa of 0.932 (95% CI 0.885 to 0.980).

Conclusions The Q-DAPSA showed an almost perfect agreement with the conventional DAPSA regarding identical disease activity categories. Thus, the Q-DAPSA can be used as a timely available disease activity score in patients with PsA with the additional benefit of CRP involvement. Consequently, the Q-DAPSA could facilitate the implementation of the treat-to-target concept in clinical routine and clinical trials.

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT?

⇒ The Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) is one of the preferred tools for disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis (PsA) as a part of a treat-to-target (T2T) concept.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

⇒ The current study evaluated the DAPSA using a quick quantitative C reactive protein (CRP) assay (Q-DAPSA) in a prospective, multicentre, cross-sectional PsA cohort.

HOW MIGHT THIS IMPACT ON CLINICAL PRACTICE OR FUTURE DEVELOPMENTS?

⇒ Due to its immediate availability with the inclusion of an acute phase parameter (CRP), the Q-DAPSA can be used for regular disease activity monitoring and may ease the application of a T2T concept in patients with PsA.

INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) is a multifaceted autoimmune disease presenting with arthritis, enthesitis, dactylitis, axial manifestations as well as skin and nail involvement to varying degrees.¹

The clinical heterogeneity of PsA is reflected by the great extent of composite indices to measure disease activity in patients with PsA.² Currently, there is an ongoing debate which of these disease activity indices should be used preferably and whether several



unidimensional scores, each covering one PsA disease domain, or one multidimensional score encompassing multiple domains should be favoured for disease activity monitoring.⁵

Regular disease activity evaluation using validated disease activity scores and subsequent modification of medical therapy to reach a predefined therapeutic target is summarised under the term of the 'treat-to-target' (T2T) concept.⁴ Implementing a T2T approach in patients with PsA has shown several advantages compared with routine care, including reduced disease activity concerning joint and skin disease as well as improved quality of life.⁵ International T2T guidelines do not provide a clear recommendation for one disease activity score to guide therapeutic decisions in patients with PsA but state the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) or Minimal Disease Activity criteria as preferred options.⁵ Another well-validated composite index is the Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS),⁹ which has shown a close relationship with various patient reported outcome (PRO) measures.⁷

The DAPSA is a continuous composite index focusing on joint involvement in PsA.^{8,9} It encompasses swollen joint count (SJC) out of 66 joints, tender joint count out of 68 joints, patient global assessment on a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10 cm, patient pain assessment on a VAS ranging from 0 to 10 cm and C reactive protein (CRP) in mg/dL.⁸⁻¹⁰ Since CRP determination is accompanied by a time delay, a clinical DAPSA (cDAPSA) was proposed for the outpatient setting.^{9,10} The cDAPSA consists of the same parameters as the conventional DAPSA but omits CRP values^{9,10} and thus enables immediate assessment of disease activity without a time delay while waiting for CRP results. Moreover, the cDAPSA has shown a high agreement with DAPSA in different datasets.^{11,12}

However, the T2T recommendations for axial and peripheral spondyloarthritis (SpA) have stated that clinical remission should comprise the remission of significant signs and symptoms as well as normalisation of acute phase reactants like CRP.⁵ The rationale for this recommendation was—among others—that elevated CRP values were shown to be an important prognostic parameter for the progression of structural damage in patients with PsA.¹³⁻¹⁵ This highlights the importance of regular assessment of CRP values and the inclusion of CRP values in disease activity scores for patients with PsA.

In other studies, we could already validate a qCRP-based Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-Q) in patients with axial SpA^{16,17} and a qCRP-based Simplified Disease Activity Index (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis (RA).¹⁸ In the current study, we aimed to evaluate a DAPSA using a quick quantitative CRP assay (so called Q-DAPSA). The Q-DAPSA could be beneficial for the disease activity assessment in patients with PsA due to fast clinical availability while still including the CRP as objective disease activity parameter.

METHODS

Patients and assessments

This multicentre, cross-sectional pilot study was performed as part of a larger, overarching study project to evaluate the performance of different rheumatologic disease activity scores based on a qCRP assay, including a qCRP-based ASDAS¹⁷ and a qCRP-based SDAI.¹⁸

Participants were recruited between January 2020 to October 2020 from five different rheumatologic centres located in Berlin, Germany, including three rheumatologic outpatient practices and two specialised academic university hospitals. Patients were eligible for study participation if they were ≥ 18 years of age, had a clinical diagnosis of PsA and had given written informed consent.

Patients with signs of an acute infection or with a previously known clinically significant anaemia (haemoglobin concentration < 10 g/dL or < 6.2 mmol/L) were excluded from study participation.¹⁷ The clinical evaluation involved clinical parameters of DAPSA including joint counts, patient's self-assessment of disease activity in the last 7 days (on a VAS from 0 cm=inactive to 10 cm=very active) and patient's self-assessment of joint pain in the last 7 days (on a VAS from 0 cm=no pain to 10 cm=most severe pain).

Routine laboratory CRP was determined in several certified laboratories by a conventional method (usually, a turbidimetric assay) according to routine clinical care, while ESR and qCRP values were measured locally. For qCRP measurement, the 'QuikRead go' instrument (Aidian Oy, Espoo, Finland, software V.7.5.1 and 7.6.2) and the reagent kits 'QuikRead go wrCRP+Hb' (Aidian Oy) were used. In the majority of study participants, qCRP was measured using whole blood from the blood collection system, which would have been disposed otherwise.¹⁷ For this purpose, blood was taken from the blood collection system (this refers to the tubing system of the butterfly needle) using a microcapillary of the qCRP test. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or heparin whole blood could be equally used for the qCRP testing, when the blood collection system was no longer available.¹⁷

The haematocrit concentration influenced the measurement range of qCRP values, for haematocrit concentrations of 40–45%, the qCRP measurement range was 0.5–200 mg/L (0.05–20 mg/dL).¹⁹ The qCRP testing is possible for samples with a haematocrit concentration between 15% and 75%.¹⁹ Studies for the validation of the 'QuikRead go' products were implemented according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines, EP5-A3.^{19,20} The qCRP measurement was implemented as described in the assay instructions¹⁹ and takes approximately 2 min.¹⁸ All qCRP values were displayed in mg/L with one decimal place by the measuring instrument.¹⁹ Quality controls using the 'QuikRead go wrCRP Control' (Aidian Oy) solution were conducted one time per week.^{17,19}

The price for the qCRP testing machine is 1252.10€, and the price for the qCRP testing kits (QuikRead go



wCRP+Hb Kit) for the performance of 50 tests is 142.02€ (2.84€ per test). The control solution costs 19.00€ and lasts for several months. All prices mentioned refer to a list provided by the respective company (Aidian Oy) in September 2021.

DAPSA and Q-DAPSA were calculated according to Schoels *et al.*⁹ and cDAPSA according to Schoels *et al.*¹⁰ For CRP or qCRP values below the lowest limit of detection, a value of 0.00 mg/dL was assumed for further calculations. To analyse the proportion of identical numerical values, values of DAPSA, Q-DAPSA and cDAPSA were rounded to one decimal place.

Patients were assigned to the following disease activity categories with DAPSA and Q-DAPSA: remission=DAPSA \leq 4; low disease activity=DAPSA $>$ 4 and \leq 14; moderate disease activity=DAPSA $>$ 14 and \leq 28; and high disease activity=DAPSA $>$ 28.¹⁰ Disease activity classification for cDAPSA was: remission=cDAPSA \leq 4; low disease activity=cDAPSA $>$ 4 and \leq 13; moderate disease activity=cDAPSA $>$ 13 and \leq 27; and high disease activity=cDAPSA $>$ 27.¹⁰

Outcomes

The primary outcome was the proportion of patients with identical disease activity category assignments by DAPSA and Q-DAPSA.

Secondary outcome measures were:

- ▶ The proportion of patients with identical disease activity categories by DAPSA and cDAPSA.
- ▶ The proportion of identical numerical values for DAPSA and Q-DAPSA and for DAPSA and cDAPSA.
- ▶ The proportion of identical numerical values for qCRP and routine laboratory CRP.

Identical numerical values of DAPSA/Q-DAPSA/cDAPSA and CRP/qCRP were expected if the numerical values were equivalent up to the first decimal place.

Sample size

Similar to our other study,¹⁸ this is a pilot study for the evaluation of the Q-DAPSA, and, thus, we set a sample size of 100 patients with PsA.

Statistical analysis

Methods of descriptive statistics were used to analyse clinical and laboratory information, demographic data and disease activity scores. The NSAID equivalent score (modified formula according to Dougados *et al.*²¹) was applied to quantify the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).¹⁷

NSAID equivalent score²¹=NSAID equivalent dose \times $\frac{\text{days of intake per week}}{7}$

The agreement of disease activity categories by DAPSA and Q-DAPSA as well as DAPSA and cDAPSA was analysed using cross-tabulations and weighted Cohen's kappa. The agreement of the numerical values by different DAPSA scores and CRP versus qCRP was evaluated with Bland-Altman plots and intraclass correlation coefficient (ICC).

ICC and the corresponding 95% CIs were calculated using a mean rating ($k=2$), absolute agreement, two-way mixed-effect model. Statistical analysis was performed with SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, V.27) and Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Office V.2019).¹⁷

Participants who had missing values for routine laboratory CRP or qCRP were excluded from statistical analyses.

Patient and public involvement statement

Patients and the public were not involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans of this study.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics

In total, 110 patients with PsA were eligible and have given written informed consent to participate in the study. Six of these patients could not be included in the statistical analysis: One patient withdrew his written informed consent after study participation, in two patients no current routine laboratory CRP was available, two patients had a missing qCRP value due to a technical error of the qCRP testing device and in one patient no laboratory parameters were available due to non-appearance for blood sampling.

Overall, 104 PsA participants with available values of routine laboratory CRP and qCRP were included in the statistical analysis, while ESR values were available for 97 of these patients.

Table 1 and online supplemental table S1 show relevant demographic, clinical and treatment data. Mean age of the included patients was 51.2 years; mean disease duration 7.1 years and 55 (52.9%) patients were woman. Ten (9.6%) patients were treated with systemic glucocorticosteroids, 43 (41.3%) patients received NSAID therapy, 37 (35.6%) patients were treated with a conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (csDMARD), 3 (2.9%) patients were treated with a targeted synthetic DMARD (tsDMARD) and 53 (51.0%) patients received a biological DMARD (bDMARD) therapy. Elevated routine laboratory CRP values (\geq 0.5 mg/dL) were observed in 22 (21.2%) patients while routine laboratory CRP values \geq 2.0 mg/dL were seen in five (4.8%) patients.

Comparison of routine laboratory CRP and qCRP

The mean routine laboratory CRP and qCRP values were 0.52 \pm 1.39 mg/dL and 0.62 \pm 1.58 mg/dL, respectively (table 1). Identical numerical values of routine laboratory CRP and qCRP were seen in 14 of 104 (13.5%) patients. The mean difference of both CRP measurement methods was 0.10 \pm 0.41 mg/dL with differences ranging from -0.17 to 3.97 mg/dL. One patient showed a difference between CRP and qCRP $>$ 1.0 mg/dL (difference of 3.97 mg/dL). A difference of \leq 1.0 mg/dL and $>$ 0.5 mg/dL between both CRP values was observed in three patients (differences of 0.84 mg/dL, 0.71 mg/dL and 0.51 mg/dL).



Table 1 Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics

Demographics	
Age in years, mean±SD	51.2±14.4
Disease duration in years, mean±SD	7.1±9.1
Female sex, n (%)	55 (52.9%)
Laboratory	
Routine laboratory CRP in mg/dL, mean±SD	0.52±1.39
qCRP in mg/dL, mean±SD	0.62±1.58
Difference between routine laboratory CRP and qCRP in mg/dL, mean±SD	0.10±0.41
ESR in mm/h, mean±SD	16.5±15.6
Disease activity	
DAPSA, mean±SD	10.5±10.6
Q-DAPSA, mean±SD	10.6±10.6
cDAPSA, mean±SD	10.0±10.4
Treatment	
NSAIDs, n (%)	43 (41.3%)
Mean NSAID equivalent score±SD for patients receiving NSAIDs*	50.0±41.7
Systemic GC, n (%)	10 (9.6%)
Mean dosage of prednisolone equivalent±SD in mg/d, for patients under GC	6.3±4.1
csDMARDs, n (%)	37 (35.6%)
Methotrexate, n (%)	33 (31.7%)
Others	4 (3.8%)
tsDMARDs, n (%)	3 (2.9%)
bDMARDs, n (%)	53 (51.0%)
TNF inhibitors	21 (20.2%)
IL-17A inhibitors	17 (16.3%)
IL-12/23 inhibitors	11 (10.6%)
Others†	4 (3.8%)

n = 104; for ESR n = 97.
 *Modified formula for NSAID equivalent score based on Dougados et al.²¹: NSAID-equivalent-dose × (days of intake per week/7).²¹
 †Other bDMARDs were Guselkumab (n=2), Abatacept (n=1) and Rituximab (n=1).
 bDMARDs, biological DMARDs; cDAPSA, clinical DAPSA; CRP, C reactive protein; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DAPSA, Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GC, glucocorticosteroids; IL, interleukin; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; qCRP, quick quantitative CRP; Q-DAPSA, DAPSA calculated with a qCRP assay; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

The agreement of numerical values by routine laboratory CRP and qCRP is illustrated by a Bland-Altman plot (figure 1). The 95% limits of agreement were located at -0.71 and 0.90 mg/dL. ICC for both CRP measurement methods was 0.980 (95% CI 0.969 to 0.986), shown in table 2.

Comparison of DAPSA, Q-DAPSA and cDAPSA

The Q-DAPSA provided identical disease activity categories as the DAPSA in 102 of 104 (98.1%) patients with a weighted Cohen's kappa of 0.980 (95% CI 0.952 to 1.000), also shown in table 3A. The two patients with

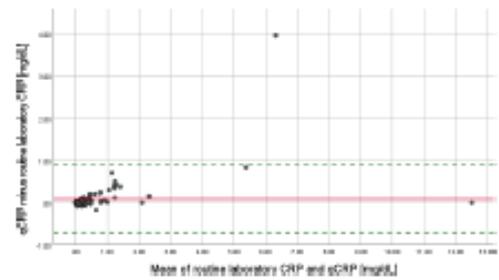


Figure 1 Bland-Altman plot for routine laboratory CRP and qCRP. The solid line marks the mean difference between routine laboratory CRP and qCRP (0.0973 mg/dL). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-0.7083 to 0.9029 mg/dL). CRP, C reactive protein; qCRP, quick quantitative CRP.

different disease activity categories both had DAPSA and Q-DAPSA values near the cutoffs of disease activity categories (patient 1: DAPSA 4.00; Q-DAPSA 4.20; patient 2: DAPSA 13.99; Q-DAPSA 14.02) (online supplemental table S2A).

DAPSA and Q-DAPSA showed identical numerical values in 60 of 104 (57.7%) patients when values were rounded to one decimal. Mean of the differences between DAPSA and Q-DAPSA was 0.1±0.4 with differences ranging from -0.2 to 4.0. ICC for DAPSA and Q-DAPSA was 1.000 (95% CI 0.999 to 1.000) (table 2). A Bland-Altman plot illustrates the agreement of numerical values by DAPSA and Q-DAPSA (figure 2).

Comparing DAPSA and cDAPSA, 7 of 104 (6.7%) patients were assigned to different disease activity categories (table 3B). The cDAPSA produced a higher disease activity category than the DAPSA in five of these seven patients—all of these five patients had DAPSA, Q-DAPSA and cDAPSA values close to the cutoffs of respective disease activity categories and routine laboratory CRP levels ≤0.79 mg/dL. The two patients with higher disease activity categories by DAPSA in comparison to cDAPSA showed high CRP and qCRP levels (routine laboratory CRP was 4.96 and 4.33 mg/dL, respectively) (online supplemental table S2B). Weighted Cohen's kappa for the

Table 2 ICC for different CRP measurement methods and disease activity scores

	ICC	95% CI
Routine laboratory CRP and qCRP (n=104)	0.980	(0.969 to 0.986)
DAPSA and Q-DAPSA (n=104)	1.000	(0.999 to 1.000)
DAPSA and cDAPSA (n=104)	0.995	(0.992 to 0.997)

Model: two-way mixed-effects model. Type: multiple measurements. Definition: absolute agreement.
 cDAPSA, clinical DAPSA; CRP, C reactive protein; DAPSA, Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; ICC, intraclass correlation coefficient; qCRP, quick quantitative CRP; Q-DAPSA, DAPSA calculated with a qCRP assay.

Psoriatic arthritis				
Table 3 (A) Disease activity categories by DAPSA versus Q-DAPSA and (B) disease activity categories by DAPSA and cDAPSA				
Q-DAPSA (n=104)				
A	Remission (≤ 4)	Low disease activity (>4 and ≤ 14)	Moderate disease activity (>14 and ≤ 28)	High disease activity (>28)
DAPSA				
Remission (≤ 4)	36 (34.6%)	1 (1.0%)		
Low disease activity (>4 and ≤ 14)		38 (36.5%)	1 (1.0%)	
Moderate disease activity (>14 and ≤ 28)			22 (21.2%)	
High disease activity (>28)				6 (5.8%)
Weighted Cohen's Kappa: 0.980 (95% CI: 0.952 to 1.000)				
cDAPSA (n=104)				
B	Remission (≤ 4)	Low disease activity (>4 and ≤ 13)	Moderate disease activity (>13 and ≤ 27)	High disease activity (>27)
DAPSA				
Remission (≤ 4)	37 (35.6%)			
Low disease activity (>4 and ≤ 14)	1 (1.0%)	36 (34.6%)	2 (1.9%)	
Moderate disease activity (>14 and ≤ 28)		1 (1.0%)	18 (17.3%)	3 (2.9%)
High disease activity (>28)				6 (5.8%)
Weighted Cohen's Kappa: 0.932 (95% CI: 0.885 to 0.980)				
Fields highlighted in red indicate that disease activity categories do not match between both compared scores. Percentage values refer to the entire study population included in statistical analysis (n=104). cDAPSA, clinical DAPSA; DAPSA, Disease activity index for Psoriatic Arthritis; Q-DAPSA, DAPSA calculated with a quick quantitative C reactive protein assay.				

comparison of disease activity categories by DAPSA and cDAPSA was 0.932 (95% CI 0.885 to 0.980) (table 3B).

Identical numerical values by cDAPSA and DAPSA were observed in 11 of 104 (10.6%) patients when values were rounded to one decimal. Mean of the differences between DAPSA and cDAPSA was 0.5 ± 1.4 with differences ranging up to 12.5 points. The ICC for DAPSA and cDAPSA was 0.995 (95% CI 0.992 to 0.997) as shown in table 2. The agreement of numerical values by DAPSA and cDAPSA is shown in a Bland-Altman plot (figure 3).

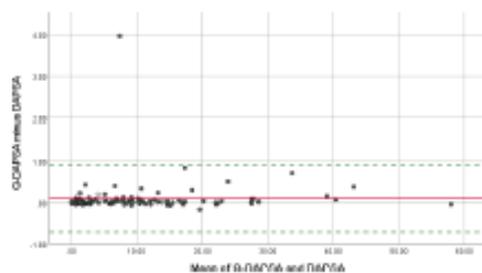


Figure 2 Bland-Altman plot for Q-DAPSA and DAPSA. Difference in disease activity category between Q-DAPSA and DAPSA: same disease activity category Higher disease activity category with Q-DAPSA (one category higher with Q-DAPSA) The solid line marks the mean difference between Q-DAPSA and DAPSA (0.097). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-0.708 to 0.903). X-axis and Y-axis indicate the 'mean of Q-DAPSA and DAPSA' as well as 'Q-DAPSA minus DAPSA' in DAPSA points. DAPSA, Disease activity index for Psoriatic Arthritis; Q-DAPSA, DAPSA calculated with a quick quantitative C reactive protein assay.

DISCUSSION

This analysis aimed to evaluate the DAPSA using a qCRP assay. The Q-DAPSA resulted in identical disease activity categories in 98.1% of patients with PsA compared with the conventional DAPSA, while identical numerical values according to both scores were observed in 57.7%. Determination of qCRP needs only one drop of blood and qCRP values are available within 2 min after blood sampling, making the Q-DAPSA a quickly available and

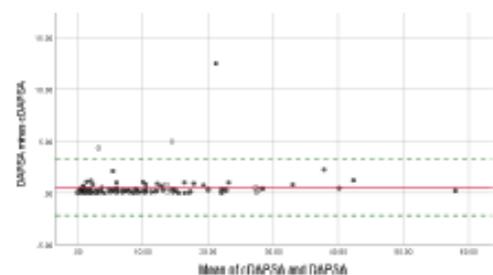


Figure 3 Bland-Altman plot for cDAPSA and DAPSA. Difference in disease activity category between cDAPSA and DAPSA: higher disease activity category with cDAPSA (one category higher with cDAPSA). Same disease activity category. Higher disease activity category with DAPSA (one category higher with DAPSA). The solid line marks the mean difference between cDAPSA and DAPSA (0.520). The dotted lines indicate the 95% limits of agreement (-2.197 to 3.237). X-axis and Y-axis indicate the 'mean of cDAPSA and DAPSA' as well as 'DAPSA minus cDAPSA' in DAPSA points. cDAPSA, clinical DAPSA; DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis.



precise method to monitor disease activity in patients with PsA.

The investigated cohort reflects a typical PsA cohort as the mean age was about 51 years, the gender ratio was almost equally distributed and patients received a broad variety of different medical therapies including systemic glucocorticoids, NSAIDs, csDMARDs, bDMARDs and tsDMARDs. Additionally, our cohort included recently or newly diagnosed patients with PsA as well as patients with longstanding disease. The study was performed as a multicentre design, with patients with PsA being recruited from various rheumatologic centres with different settings—including university hospitals and outpatient practices, therefore giving a broad representation mimicking a real-life situation in Germany.

In the current study, mean qCRP values were slightly higher than mean routine laboratory CRP values. This is in line with the results for the validation of ASDAS-Q^{16,17} and SDAI-Q.¹⁸ As observed in our other studies in axial patients with SpA^{16,17} and patients with RA,¹⁸ the tendency for slightly higher qCRP values showed almost no influence on the disease activity classification since DAPSA and Q-DAPSA resulted in identical disease activity categories in 98.1%. Analysing the two patients with discordant disease activity categories of DAPSA and Q-DAPSA, both showed DAPSA and Q-DAPSA values very close to the cutoffs of the respective disease activity categories and only small deviations of routine laboratory CRP and qCRP values (online supplemental table S2).

The Bland-Altman plot for routine laboratory CRP and qCRP (figure 1) shows one patient with a rather high difference of 3.97 mg/dL between routine laboratory CRP and qCRP. Routine laboratory CRP of this patient was 4.33 mg/dL, and qCRP was 8.33 mg/dL. A reasonable explanation for this high deviation could be problems in the handling of the sample and in the performance of the qCRP analysis—but possible theories remain speculative due to the cross-sectional design of the study: In absolute high CRP values with high concentrations of CRP in the patient's blood sample, small differences in the sample's quantity for the qCRP tests may result in rather high differences between qCRP and CRP values. The blood sample for the qCRP test is taken with a microcapillary that draws exactly 10 microlitres, but failure to wipe off the excess blood on the outside of the microcapillary can lead to falsely elevated qCRP values. Another reason could be a delayed collection of the blood sample from the blood collection system. Here, the blood in the blood collection system can coagulate and a higher amount of serum (and fewer erythrocytes) may be drawn up into the microcapillary, which may alter the measured qCRP concentration. A possible solution for this problem is a timely transfer of the blood in the blood collection system into the microcapillary or using blood from EDTA or heparin tubes where blood coagulation is inhibited.

DAPSA and cDAPSA showed an almost perfect agreement regarding identical disease activity categories (in 93.3% of patients, weighted Cohen's kappa 0.932). Five

patients showed higher disease activity categories with cDAPSA compared with DAPSA (online supplemental table S2). All of these patients had rather low routine laboratory CRP values (< 0.8 mg/dL) and consequently similar DAPSA and cDAPSA values. The different disease activity categories in these five patients arose from the slightly lower cDAPSA cut-off values for low, moderate and high disease activity in comparison to the conventional DAPSA cut-off values. The two patients with lower disease activity categories by cDAPSA in comparison to DAPSA had high routine laboratory CRP values (4.33 and 4.96 mg/dL) and consequently rather high deviations between the numerical DAPSA and cDAPSA values (online supplemental table S2). This may indicate that DAPSA and Q-DAPSA could be more suitable to detect high systemic inflammation in a proportion of patients with PsA in comparison to cDAPSA. Interestingly, the patient with PsA with the highest CRP value in our study (routine laboratory CRP and qCRP=12.5 mg/dL) achieved an identical disease activity category by DAPSA/Q-DAPSA and cDAPSA despite a high numerical difference of 12.5 points between DAPSA and cDAPSA (figure 3). The DAPSA and Q-DAPSA values for this patient were 27.50, and the cDAPSA value was 15.00, all indicating moderate disease activity. The DAPSA and Q-DAPSA values were very close to the upper DAPSA cut-off value of moderate disease activity (≤ 28) while the cDAPSA value was close to the lower cDAPSA cut-off value of moderate disease activity (> 13).

Gonçalves *et al* reported a similar, but slightly lower proportion of agreement between DAPSA and cDAPSA: 88.3% of patients with PsA showed identical disease activity categories by cDAPSA and DAPSA with a kappa of 0.840.¹¹ Van Mens *et al* investigated the performance of different remission and low disease activity definitions in patients with PsA with quiescent disease according to the treating rheumatologist.¹² They found an almost perfect agreement for remission (kappa 0.959) and low disease activity (0.988) by DAPSA and cDAPSA.¹² Moreover, they found similar proportions of elevated CRP values in patients in remission according to scores using CRP values (DAPSA, PASDAS) in comparison to scores not including CRP (cDAPSA, Very Low Disease Activity).¹² They concluded that determination of CRP values does not have an additional benefit for the assessment of remission and low disease activity in patients with PsA.¹² These results underline the importance and clinical usefulness of fully clinical scores in general and the cDAPSA for disease activity assessment in patients with PsA. However, the study by van Mens *et al* used a preselected dataset of patients with quiescent disease according to the treating rheumatologist.¹² In this patient group, normal CRP values would be expected in the majority of cases. In a non-pre-selected group of patients with PsA, the proportion of elevated CRP values might be higher, and CRP might have a stronger influence on disease activity assessment.



Several studies showed the importance of CRP as a prognostic parameter for structural progression in PsA patients.^{13–15} Borst *et al* investigated the influence of time-averaged SJC and time-averaged CRP values on structural progression and found intermediate progression when only one variable was positive and highest progression rates when both variables were positive.¹⁵ They concluded that CRP values are independently associated with structural progression in patients with PsA.¹⁵ These findings highlight the importance of regular CRP determination in patients with PsA and show possible advantages of disease activity scores that also consider the biochemical inflammation in PsA.

As in our parallel studies,^{17, 18} all study centres were located in Berlin that can be discussed as a limitation. On the other hand, with a population of 3.7 million inhabitants²² and an even larger catchment area, this can be assumed as representative for the wider German population. Other limitations of our pilot study include the cross-sectional design and the rather small study population of 104 patients with PsA. However, after these first positive proof-of-concept results, the performance of Q-DAPSA should be validated in larger cohorts of patients with PsA, in different populations as well as in a longitudinal design to test its sensitivity to change in the future. As a further potential limitation of our study, it might be discussed that patients included were solely selected based on their clinical diagnosis of known PsA by their treating rheumatologist and the fulfilment of the Classification criteria for Psoriatic Arthritis criteria²⁹ has not been assessed systematically in this study cohort. Furthermore, the number of patients who were not included in the study due to meeting at least one exclusion criterion (signs of an acute infection or previously known clinically significant anaemia) was not recorded systematically. Therefore, another possible limitation of this study is that we are not able to specify the number of excluded patients due to meeting any of these exclusion criteria. A further limitation might be that the used qCRP assay only provides results for haematocrit values between 15% and 75%.¹⁹ However, haematocrit values out of this range are expected to only rarely appear in patients with PsA in clinical routine.

In conclusion, the Q-DAPSA showed an almost perfect agreement with the conventional DAPSA, is timely available in clinical routine and additionally includes an acute phase parameter. Therefore, the Q-DAPSA could be used as one possible option for disease activity assessment in patients with PsA and may ease the performance of the T2T concept in clinical trials and clinical routine.

Author affiliations

¹Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (Including Nutrition Medicine), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin, Berlin, Germany

³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany

⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁵Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

⁶Rheumapraxis Berlin, Berlin, Germany

⁷Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre Berlin, Berlin, Germany

Twitter Fabian Proft @ProftDr and Mikhail Protopopov @mprotopopov

Acknowledgements The authors would like to deeply thank Braun T, Doerwald C, Deter N, Höppner C, Igel S, Lackinger J, Lorenz C, Lunkwitz K, Mandt B and Zemicka J for their practical support and coordinating the study. This work was previously presented as a poster at the EULAR congress 2021, at the 'Deutscher Rheumatologiekongress' 2021 and at the ACR Congress 2021.

Contributors FP and JS both contributed equally to this work. FP: guarantor of this work, conceptualisation, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, writing—original draft, writing—review and editing. JS: formal analysis, investigation, project administration, writing—original draft. HB, JB, GRB, HH, HK, KK, SL, MP, JR, VR, SZ: investigation, writing—review and editing. BM: conceptualisation, investigation, writing—review and editing. MT: conceptualisation, methodology, writing—review and editing. MV: formal analysis, methodology, software, validation, writing—review and editing. DP: conceptualisation, funding acquisition, investigation, methodology, writing—review and editing.

Funding This work was partially supported by an unrestricted research grant from Novartis [MAIN457A_FVMHO]. Testing kits were provided free of charge from Aidian Oy, Finland.

Competing interests FP: reports grants and personal fees from Novartis, Lilly and UCB and personal fees from AbbVie, AMGEN, BMS, Celgene, Janssen, Hexal, MSD, Pfizer and Roche outside the presented work. JS: nothing to disclose. HB: nothing to disclose. JB: personal fees from AbbVie, Affibody, BMS, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sun Pharma and UCB outside the presented work. GRB: personal fees from AbbVie, Amgen, BMS, Galapagos, Lilly, MSD, Pfizer, Roche and Sanofi outside the presented work. Editor-in-Chief of RMD Open. HH: Personal fees from AbbVie, MSD, Janssen, Roche, Pfizer, Sobi and Novartis and support for attending meetings and/or travel from AbbVie, MSD, Janssen, Roche, Pfizer and Sobi outside the presented work. HK: nothing to disclose. KK: nothing to disclose. SL: nothing to disclose. BM: nothing to disclose. MP: personal fees from Novartis and support for attending meetings and/or travel from UCB outside the presented work. JR: support for attending meetings and/or travel from Novartis, UCB and AbbVie outside the presented work. VRR: nothing to disclose. MT: personal fees from AbbVie and support for attending meetings and/or travel from UCB outside the presented work. MV: nothing to disclose. SZ: nothing to disclose. DP: reports grants and personal fees from AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis and Pfizer, and personal fees from Bristol-Myers Squibb, Janssen, UCB, Biocad, GlaxoSmithKline, Galapagos, Gilead, Moonlake, Medscape, Peervoice and Samsung Bioepis outside the presented work.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval The ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice (GCP) were complied. The study and all study-specific measurements were approved in advance by the responsible ethical committee of the coordinating study centre (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, EA4/208/19). All included participants provided written informed consent prior to any study procedures. The reporting of the study was performed in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. De-identified participant data can be made available after approval of a written request for scientific purposes by the corresponding author.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.



ORCID iDs

Fabian Proff <http://orcid.org/0000-0003-4306-033X>
 Julia Schally <http://orcid.org/0000-0001-6930-2443>
 Gerd Rüdiger Bumester <http://orcid.org/0000-0001-7518-1131>
 Burkhard Muehe <http://orcid.org/0000-0003-4104-5080>
 Mikhail Protopopov <http://orcid.org/0000-0003-4840-5069>
 Judith Rademacher <http://orcid.org/0000-0001-7442-2570>
 Murat Torgutalp <http://orcid.org/0000-0003-4600-9484>
 Denis Poddubnyy <http://orcid.org/0000-0002-4537-6015>

REFERENCES

- 1 FitzGerald O, Ogdle A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:59.
- 2 Gialouri CG, Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. *Clin Rheumatol* 2021;40:4427–35.
- 3 Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an International Task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3–17.
- 4 Gladman DD, Poulth Y, Adams K, et al. Treating psoriasis and psoriatic arthritis: position paper on applying the Treat-to-target concept to Canadian daily practice. *J Rheumatol* 2017;44:519–34.
- 5 Coates LC, Moverley AR, McPartland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:2489–98.
- 6 Hellwell PS, FitzGerald O, Franssen J, et al. The development of candidate composite disease activity and Responder Indices for psoriatic arthritis (grace project). *Ann Rheum Dis* 2013;72:986–91.
- 7 Coates LC, Bushmakina AG, FitzGerald O, et al. Relationships between psoriatic arthritis composite measures of disease activity with patient-reported outcomes in phase 3 studies of tofacitinib. *Arthritis Res Ther* 2021;23:94.
- 8 Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:546–9.
- 9 Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREV DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441–7.
- 10 Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PSA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811–8.
- 11 Gonçalves RSG, de Almeida Martins LM, de Atalide Mariz H, et al. DAPSA versus cDAPSA: do we need to use CRP? *Ann Rheum Dis* 2020;79:e142.
- 12 van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kulk AWR, et al. Ideal target for psoriatic arthritis? comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77:251–7.
- 13 van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis treated with tofacitinib or adalimumab. *J Rheumatol* 2019;46:1089–96.
- 14 Gladman DD, Mease PJ, Choy EHS, et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R113.
- 15 Borst C, Alasti F, Smolen JS, et al. Role of clinical and biochemical inflammation in structural progression of patients with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021;7:e002036.
- 16 Proff F, Muehe B, Spiller L, et al. Performance of the ankylosing spondylitis disease activity score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2020;67:69–73.
- 17 Proff F, Schally J, Brandt HC, et al. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial spa: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720x221085951.
- 18 Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, et al. Validation of the simplified disease activity index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720x221114107.
- 19 QlikRead go wCRP+Hb IFU (GB, DE, FR, IT). Assay procedure. Available: <https://www.aidian.eu/point-of-care/qlikread-go/qlikread-go-wcrphb#documents-and-materials> [Accessed 05 Dec 2021].
- 20 McEnroe RJ, Durham AP, Goldford MD, et al. CLSI document EP05-A3. In: *Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved guideline*. Third edition. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- 21 Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
- 22 Kopyug E. Number of inhabitants in Berlin in Germany from 1960 to 2020. Available: <https://www.statista.com/statistics/1109950/number-of-inhabitants-berlin-germany/> [Accessed 05 Dec 2021].
- 23 Taylor W, Gladman D, Hellwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large International study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.

Validation of the DAPSA with a quick quantitative CRP assay (Q-DAPSA)

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table S1: Pharmacological treatment at the time of study participation.

Systemic glucocorticosteroids, n (%)	10 (9.6%)
Mean dosage of prednisolone equivalent per day in mg for all patients receiving glucocorticosteroids \pm SD	6.3 \pm 4.1
NSAIDs, n (%)	43 (41.3%)
Mean NSAID equivalent score \pm SD for patients receiving NSAIDs as medication*	50.0 \pm 41.7
Number of patients with NSAID equivalent score of 100* (%)	16 (15.4%)
csDMARDs, n (%)	37 (35.6%)
Methotrexate, n (%)	33 (31.7%)
Leflunomide, n (%)	2 (1.9%)
Sulfasalazine, n (%)	2 (1.9%)
tsDMARD, n (%)	3 (2.9%)
Apremilast, n (%)	2 (1.9%)
Tofacitinib, n (%)	1 (1.0%)
bDMARDs, n (%)	53 (51.0%)
TNF inhibitors	21 (20.2%)
IL-17A inhibitors	17 (16.3%)
Ustekinumab, n (%)	11 (10.6%)
Guselkumab, n (%)	2 (1.9%)
Abatacept, n (%)	1 (1.0%)
Rituximab, n (%)	1 (1.0%)
csDMARD monotherapy	22 (21.2%)
tsDMARD monotherapy	2 (1.9%)
bDMARD monotherapy	38 (36.5%)
csDMARDs + bDMARDs combination	14 (13.5%)
csDMARDs + tsDMARDs combination	1 (1.0%)
No csDMARDs / tsDMARDs and no bDMARDs	26 (25.0%)

n = 104

*Modified formula for NSAID equivalent score based on Dougados et al.²¹:

NSAID-equivalent-dose \times (days of intake per week / 7)²¹.

bDMARDs = biological DMARDs, csDMARDs = conventional synthetic DMARDs, DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs, IL-17 = interleukin-17, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, SD = standard deviation, TNF = tumour necrosis factor, tsDMARDs = targeted synthetic DMARDs.

Validation of the DAPSA with a quick quantitative CRP assay (Q-DAPSA)

Supplementary Table S2: A) Patients with different disease activity categories by Q-DAPSA and DAPSA and B) Patients with different disease activity categories by cDAPSA and DAPSA.

	DAPSA	Q-DAPSA	cDAPSA	SJC	TJC	PtGA	PtPain	Routine laboratory CRP (mg/dL)	qCRP (mg/dL)
A	13.99 (LDA)	14.02 (MDA)	13.20 (MDA)	0	2	4.4	6.8	0.79	0.82
	4.00 (REM)	4.20 (LDA)	3.50 (REM)	0	0	2.7	0.8	0.50	0.70
B	Higher disease activity category with cDAPSA than DAPSA:								
	27.83 (MDA)	27.92 (MDA)	27.60 (HDA)	3	5	9.8	9.8	0.23	0.32
	27.58 (MDA)	27.56 (MDA)	27.10 (HDA)	2	12	7.6	5.5	0.48	0.46
	27.51 (MDA)	27.60 (MDA)	27.40 (HDA)	3	10	7.2	7.2	0.11	0.20
	13.99 (LDA)	14.02 (MDA)	13.20 (MDA)	0	2	4.4	6.8	0.79	0.82
	13.85 (LDA)	13.87 (LDA)	13.70 (MDA)	0	9	2.4	2.3	0.15	0.17
	Higher disease activity category with DAPSA than cDAPSA:								
	16.96 (MDA)	17.80 (MDA)	12.00 (LDA)	0	0	5.6	6.4	4.96	5.80
	5.43 (LDA)	9.40 (LDA)	1.10 (REM)	0	0	1.1	0.0	4.33	8.30

SJC refers to 66 joints, TJC refers to 68 joints. PtGA was assessed on a visual-analogue scale from 0 cm = inactive to 10 cm = very active; PtPain was assessed on a visual-analogue scale from 0 cm = no pain to 10 cm = most severe pain.

cDAPSA = clinical DAPSA, CRP = C-reactive protein, DAPSA = Disease activity index for Psoriatic Arthritis, HDA = high disease activity, LDA = low disease activity, MDA = moderate disease activity, PtGA = patient global assessment, PtPain = patient assessment of pain, qCRP = quick quantitative CRP, Q-DAPSA = DAPSA calculated with a qCRP assay, REM = remission, SJC = swollen joint count, TJC = tender joint count.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. POS0241 VALIDATION OF THE ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE WITH A QUICK QUANTITATIVE C-REACTIVE PROTEIN ASSAY (ASDAS-QCRP) IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXSPA): A PROSPECTIVE, NATIONAL, MULTICENTER STUDY. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(Suppl 1): 342-342. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2352.
2. Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. POS0453 VALIDATION OF THE SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX (SDAI) WITH A QUICK QUANTITATIVE C-REACTIVE PROTEIN ASSAY (SDAI-Q) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A NATIONAL, MULTICENTER STUDY. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(Suppl 1): 456-457. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1366.
3. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. POS1069 VALIDATION OF THE DISEASE ACTIVITY INDEX FOR PSORIATIC ARTHRITIS (DAPSA) WITH A QUICK QUANTITATIVE C-REACTIVE PROTEIN ASSAY (Q-DAPSA) IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA): A PROSPECTIVE, NATIONAL, MULTICENTER STUDY. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(Suppl 1): 813-814. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1468.
4. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. SpA.33 Validation of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with a quick quantitative C-reactive protein assay (ASDAS-qCRP) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA): A prospective, national, multicenter study [abstract].

2021. https://dgrh-kongress.de/fileadmin/user_upload/DGRh2021_Abstractband.pdf (accessed September 28, 2023).
5. Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. RA.27 Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: A national, multicenter study [abstract]. 2021. https://dgrh-kongress.de/fileadmin/user_upload/DGRh2021_Abstractband.pdf (accessed September 28, 2023).
 6. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. SpA.34 Validation of the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C-reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis (PsA): A prospective, national, multicenter study [abstract]. 2021. https://dgrh-kongress.de/fileadmin/user_upload/DGRh2021_Abstractband.pdf (accessed September 28, 2023).
 7. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester G, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Validation of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with a Quick Quantitative C-reactive Protein Assay (ASDAS-qCRP) in Patients with Axial Spondyloarthritis (axSpA): A Prospective, National, Multicenter Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/validation-of-the-ankylosing-spondylitis-disease-activity-score-with-a-quick-quantitative-creactiveprotein-assay-asdas-qcrp-in-patients-with-axial-spondyloarthritis-axspa-a-prospective-national/> (accessed September 28, 2023).
 8. Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester G, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a Quick Quantitative C-reactive Protein Assay (SDAI-

- Q) in Patients with Rheumatoid Arthritis: A National, Multicenter Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/validation-of-the-simplified-disease-activity-index-sdai-with-a-quick-quantitative-c-reactive-protein-assay-sdai-q-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-a-national-multicenter-study/> (accessed September 28, 2023).
9. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Jrgens J, Burmester G, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Validation of the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) with a Quick Quantitative C-reactive Protein Assay (Q-DAPSA) in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA): A Prospective, national, Multicenter Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/validation-of-the-disease-activity-index-for-psoriatic-arthritis-dapsa-with-a-quick-quantitativec-reactive-protein-assay-q-dapsa-in-patients-with-psoriatic-arthritis-psa-a-prospectivenational/> (accessed September 28, 2023).
10. Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. Validation of the Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C-reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis (PsA) [abstract]. 2022. <https://www.grappanetwork.org/abstracts/validation-of-the-disease-activity-index-for-psoriatic-arthritis-dapsa-with-a-quick-quantitative-c-reactive-protein-assay-q-dapsa-in-patients-with-psoriatic-arthritis-psa/> (accessed September 28, 2023).
11. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS-Q) in patients with axial SpA: a prospective multicentre cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720x221085951. DOI: 10.1177/1759720x221085951.

-
12. Schally J, Brandt HC, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S, Poddubnyy D and Proft F. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) with a quick quantitative C-reactive protein assay (SDAI-Q) in patients with rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; 14: 1759720x221114107. DOI: 10.1177/1759720x221114107.
13. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, Käding H, Karberg K, Lüders S, Muche B, Protopopov M, Rademacher J, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Verba M, Zinke S and Poddubnyy D. Evaluation of the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: a prospective multicentre cross-sectional study. *RMD Open* 2022; 8(2). DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002626.
- (Geteilte Erstautorenschaft zwischen PD Dr. med. Fabian Proft und Julia Schally)

Danksagung

Ich möchte mich bei meinen beiden Betreuern bedanken, die mich während der gesamten Doktorarbeit sehr gut unterstützt haben und zu jederzeit ein offenes Ohr für Fragen hatten. Zudem möchte ich mich herzlich beim gesamten Studienteam der Rheumatologie vom Campus Benjamin Franklin bedanken, das mich während der Studiendurchführung tatkräftig unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch den externen Zentren aussprechen, die an dieser multizentrischen Studie sehr motiviert mitgewirkt haben.

Zuletzt möchte ich auch meiner Familie und meinem Partner danken, die mich viel unterstützt haben und in anstrengenden Phasen mit motivierenden Worten bestärkt haben.