

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und  
Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Komorbiditäten bei Patienten mit früher Rheumatoider Arthritis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Gutmann

aus Meiningen

Datum der Promotion: 18.12.2020

# **Inhaltsverzeichnis**

0. Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Tabellenverzeichnis.....	7
2. Zusammenfassung/Abstract.....	8
3. Einleitung.....	11
3.1 Die Rheumatoide Arthritis.....	12
3.1.1 Epidemiologie.....	12
3.1.2 Symptomatik.....	12
3.1.3 Ätiologie, Risikofaktoren und Pathogenese.....	13
3.1.4 Sozio-ökonomische Aspekte.....	14
3.1.5 Klassifikations- und Diagnosekriterien.....	15
3.1.6 Medikamentöse Therapie und Therapie-Empfehlungen.....	17
3.1.6.1 Krankheitsaktivität und Therapie-Empfehlungen.....	18
3.2 Frühe RA und Komorbiditäten.....	18
3.2.1 Komorbidität und Multimorbidität.....	19
3.2.2 Definition der frühen RA.....	21
3.3 Komorbiditäten bei früher RA – aktueller Stand der Forschung.....	23
3.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	23
3.3.2 Vaskuläre Erkrankungen, arterielle und venöse Thrombosen.....	24
3.3.3 Nierenerkrankungen.....	25
3.3.4 Lungenerkrankungen und Atopie.....	26
3.3.5 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen.....	28
3.3.6 Tumorerkrankungen.....	29
3.3.7 Osteoporose.....	29
3.3.8 Schilddrüsenerkrankungen.....	30
3.3.9 Fatigue.....	30
3.3.10 Augenerkrankungen.....	31

3.3.11 Wirbelsäulenerkrankungen.....	31
3.3.12 Metabolisches Syndrom .....	31
3.3.13 Zusammenfassung zum Thema Komorbiditäten bei früher RA .....	32
3.4. Zielsetzung der Arbeit.....	33
4. Methodik .....	35
4.1 Teilnehmerrekrutierung.....	35
4.2 Datenerhebung.....	35
4.2.1 Zeitspanne und allgemeiner Ablauf .....	35
4.2.2 Laborparameter und Formeln zur Berechnung von Krankheitsaktivität und glomerulärer Filtrationsrate .....	36
4.2.3 Standardisierter Patientenfragebogen.....	36
4.2.4 Standardisierter ärztlicher Anamnese- und Untersuchungsbogen .....	38
4.2.5 Zusammenführung der Fragebögen und Laborparameter sowie Ergänzungen und Eingruppierung der Komorbiditäten.....	38
4.3 Datenauswertung und statistische Analyse .....	40
5. Ergebnisse.....	41
5.1 Charakterisierung der Patientenkohorte .....	41
5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtkohorte .....	41
5.1.2 Charakterisierung der RA und NON-RHEU Kohorte .....	41
5.1.2.1 Alter, Geschlecht, ACPA und RF .....	41
5.1.2.2 Beschwerdedauer, BMI, Schmerzen, Morgensteifigkeit, DAS28.....	41
5.2 Komorbiditäten nach Subkategorien des CCI.....	43
5.2.1 Kardiale Erkrankungen .....	43
5.2.2 Vaskuläre Erkrankungen .....	44
5.2.2.1 Subgruppenanalyse vaskulärer Erkrankungen .....	44
5.2.3 Nierenerkrankungen.....	46
5.2.3.1 Subgruppenanalyse chronischer Niereninsuffizienz anhand der GFR .....	46
5.2.4 Pulmonale Erkrankungen .....	47

5.2.5 Onkologische/Immunologische Erkrankungen .....	47
5.2.6 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen .....	47
5.2.6.1 Gastrointestinale Erkrankungen .....	47
5.2.6.2 Lebererkrankungen .....	48
5.2.7 Sonstige Erkrankungen und Symptome .....	49
6. Diskussion .....	53
6.1 Hauptergebnisse .....	53
6.2 Kardiale Erkrankungen .....	55
6.3 Vasculäre Erkrankungen .....	56
6.4 Nierenerkrankungen .....	58
6.5 Lungenerkrankungen und Atopie.....	58
6.5.1 Chronische Bronchitis .....	58
6.5.2 Atopie .....	59
6.6 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen.....	60
6.7 Tumorerkrankungen .....	60
6.8 Osteoporose und Schilddrüsenerkrankungen.....	60
6.9 Fatigue.....	61
6.10 Sicca-Syndrom und Augenerkrankungen .....	62
6.11 Wirbelsäulenerkrankungen .....	62
6.12 Limitationen .....	63
6.13 Résumé und Schlussfolgerungen für die Praxis .....	64
7. Literaturverzeichnis .....	66
8. Eidesstattliche Versicherung .....	79
9. Lebenslauf .....	80
10. Danksagung .....	81

## 0. Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-citrullinierte Protein-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome, Erworbenes Immundefektsyndrom
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AMI	Akuter Myokardinfarkt
BMI	Body-Mass-Index, Körpermasseindex
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCI	Charlson's Comorbidity Index Komorbiditätsindex nach Charlson
CD	Cluster of Differentiation Unterscheidungsgruppen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
<i>d</i>	Cohens <i>d</i> , Effektstärke für Mittelwertsunterschiede
DAS28	Disease-Activity-Score measured by 28 joints, Krankheitsaktivitätspunktzahl gemessen an 28 Gelenken
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug, Krankheitsmodifizierende Antirheumatika
EULAR	European League against Rheumatism
Fc-Teil	Crystallisable Fragment, Kristallisierbares Fragment eines Antikörpers
GC	Glukokortikoide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Glykolisiertes Hämoglobin A
HDL	High Density Lipoproteins Lipoproteine mit hoher Dichte

HLA	Human Leukocyte Antigen Humanes Leukozytenantigen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFN- $\gamma$	Interferon Gamma
Ig	Immunglobulin
ILD	Interstitial Lung Disease Interstitielle Lungenerkrankung
k. A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins Lipoprotein mit niedriger Dichte
<i>M</i>	Mittelwert
MA	Mittleres Alter
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
Mo	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
<i>n</i>	Anzahl
NON-RA	Patienten mit anderen rheumatischen oder sonstigen Diagnosen, außer der RA
NON-RHEU	Keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose
NSAR	Nicht-steroidale-Antirheumatika
<i>OR</i>	Odds ratio, Quotenverhältnis
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
<i>r</i>	Effektstärke für Medianunterschiede
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK L	Receptor activator of Nf $\kappa$ B Ligand, Rezeptor Aktivator des Nf $\kappa$ B Liganden
RF	Rheumafaktor

<i>SD</i>	Standardabweichung
<i>SE</i>	Shared Epitopes, Aminosäuresequenzmotive auf RA assoziierten HLA-DR-Allelen
<i>t</i>	T-Wert des T-Tests
Th1	T-Helferzelle Typ 1
Th2	T-Helferzelle Typ 2
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Wo	Woche
<i>Z</i>	Z-Wert des Mann-Whitney-U-Tests
$\chi^2$	Chi-Quadrat-Wert
$\Phi$	Zusammenhangsmaß dichotomer Merkmale

## **1. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1, ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA von 2010 (Aletaha et al. 2010)	17
Tabelle 2, Subkategorien und dazugehörige Komorbiditäten des Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1987) .....	20
Tabelle 3, Studien zu Komorbiditäten bei früher RA .....	22
Tabelle 4, Übersicht der aktuellen Studienlage von Komorbiditäten und deren Auftreten bei RA Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung .....	33
Tabelle 5, Zuordnung der erhobenen Komorbiditäten zu den Subklassifikationen von Erkrankungen des Charlson Comorbidity Index (nach Charlson et al. 1987) .....	39
Tabelle 6, Patienten aus der RA und NON-RHEU Kohorte geordnet nach Beschwerdedauer in Wochen.....	42
Tabelle 7, Vergleich der Krankheitsaktivität nach dem DAS28 zwischen RA und NON-RHEU Patienten .....	43
Tabelle 8, Häufigkeitsangaben zu Bluthochdruck, kardialen und vaskulären Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer.....	45
Tabelle 9, Zuordnung der GFR von RA und NON-RHEU Patienten zu den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz .....	46
Tabelle 10, Häufigkeitsangaben zu chronischen Nierenerkrankungen, chronischer Bronchitis und Tumorerkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten.....	47
Tabelle 11, Häufigkeitsangaben zu gastrointestinalen Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer.....	48
Tabelle 12, Vergleich der Mediane der ALAT, ASAT und GGT bezogen auf die Symptombdauer von RA und NON-RHEU Patienten .....	49
Tabelle 13, Häufigkeitsangaben zu Osteoporose und Schilddrüsenerkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer.....	50
Tabelle 14, Häufigkeitsangaben zu sonstigen Symptomen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer (I) .....	51
Tabelle 15, Häufigkeitsangaben zu sonstigen Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer (II) .....	52
Tabelle 16, Übersicht der Ergebnisse von frühen RA im Vergleich zu NON-RHEU Patienten der Früharthritissprechstunde der Charité in Gegenüberstellung zur aktuellen Studienlage über Komorbiditäten und deren Auftreten bei RA Patienten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung .....	54

## **2. Zusammenfassung/Abstract**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste autoimmune Gelenkerkrankung. Sie geht mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einher. Aktuelle Forschung legt ein Augenmerk auf die Entwicklung von Komorbiditäten im Verlauf, während bereits zu Beginn der RA vorliegende Begleiterkrankungen wenig Berücksichtigung finden. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Komorbiditäten von Patienten in einem frühen RA Stadium mit der nichterkrankten Bevölkerung zu vergleichen und etwaige, zum Diagnosezeitpunkt vorkommende, Komorbiditäten zu identifizieren. Es ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei gezieltem Screening und Behandlung komorbid vorkommender Erkrankungen, der Therapieerfolg zusätzlich verbessert werden kann. Deshalb zielt diese Arbeit darauf ab, in Verknüpfung mit der aktuellen Studienlage, zu screenende Komorbiditäten bei RA Patienten herauszufiltern.

Für diese Studie wurden Daten aus der Früharthritissprechstunde der Charité Universitätsmedizin Berlin retrospektiv ausgewertet und mit der aktuellen Studienlage in Kontext gebracht. Die Früharthritissprechstunde steht Patienten mit Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung, Morgensteifigkeit und erhöhten Entzündungsparametern bzw. auffälligen Antikörpern zur weiteren rheumatologischen Diagnostik offen. Von insgesamt 302 Patienten wurden Laborwerte bestimmt und Komorbiditäten mit standardisierten Fragebögen erhoben und die Patienten nach (Verdachts)-diagnosen in drei Gruppen unterteilt (frühe RA, sonstige rheumatische Erkrankungen, keine Hinweise für rheumatische Erkrankungen). In dieser Studie wurde die Gruppe mit früher RA ( $n = 66$ ; mittleres Alter 50,9 Jahre,  $SD = 14,5$  Jahre; Frauenanteil 80,3 %; mittlere Beschwerdedauer 38,8 Wochen,  $SD = 83,6$  Wochen) mit der Gruppe ohne Hinweise auf rheumatologische Erkrankungen ( $n = 142$ ; mittleres Alter 49,0 Jahre,  $SD = 14,1$  Jahre; Frauenanteil 79,6 %; mittlere Beschwerdedauer 47,5 Wochen,  $SD = 72,9$  Wochen) gegenüber gestellt.

Verglichen mit Patienten ohne rheumatologische Erkrankungen waren chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Atopie, Osteoporose, Schilddrüsenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Augenerkrankungen, Sicca-Syndrom, Halswirbelsäulenerkrankungen, renale, kardiovaskuläre und nicht-kardiale vaskuläre Erkrankungen nicht signifikant häufiger bei Patienten mit früher RA. Die Subgruppenanalyse der frühen RA Patienten zeigte, dass diese signifikant häufiger

erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen ( $p = 0,046$ ). Hervorzuheben ist, dass Fatigue, im Gegensatz zu anderen Studien, bei frühen RA Patienten nicht häufiger auftrat.

Schlussfolgernd waren Komorbiditäten bei frühen RA Patienten nicht häufiger. Dennoch ergeben sich in Hinblick auf Screeninguntersuchungen für frühe RA Patienten, dass Blutdruckkontrollen zu empfehlen sind.

Komorbiditäten bei Patienten mit früher RA und deren Entwicklung im Verlauf, bedürfen eines weitreichendem Bewusstseins, um Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten zu senken.

Rheumatoid Arthritis (RA) is the major autoimmune joint disease. Current research focuses on development of comorbidities in the course of RA, whereas comorbidities present at the time of diagnosis are neglected. The aim of this study is therefore to compare comorbidities in patients in an early state of RA with the general population in order to filter out existing conditions at the time of RA diagnosis. One can assume that targeted screening and treatment for comorbid conditions could improve patients' outcome. Linking the results with current research, this study attempts to deduce comorbidities that need to be screened for in RA.

For this study, data from the early arthritis consultation at Charité University Medicine Berlin have been evaluated retrospectively. The consultation aims for further rheumatological diagnosis in patients with joint pain, joint swelling, morning stiffness and elevated inflammatory parameters or positive autoantibodies. Laboratory tests were performed and comorbidities of 302 patients were collected using a standardized questionnaire. Patients were divided into groups according to (suspected) diagnosis (early RA, other rheumatoid diseases, no rheumatic diseases). For this study, the early RA group ( $n = 66$ ; mean age 50.9 years,  $SD = 14.5$  years; 80.3 % women; mean symptom duration 38.8 weeks,  $SD = 83.6$  weeks) was compared to the group without rheumatic diseases ( $n = 142$ ; mean age 49.0 years,  $SD = 14.1$  years; 79.6 % women, mean symptom duration 47.5 weeks,  $SD = 72.9$  weeks).

The early RA group did not show significantly higher occurrence for chronic obstructive pulmonary disease, atopy, osteoporosis, thyroid disorders, gastrointestinal diseases, cancer, eye diseases, sicca-syndrome, cervical spine diseases, renal, cardiovascular and vascular diseases than the group without rheumatological diseases. Subgroup analysis of the early RA group showed, that arterial hypertension has been present significantly more often ( $p = 0.046$ ). It needs to be emphasized, that in contrast to other studies, fatigue was not present more often in early RA patients.

In summary, comorbidities did not occur more often. Regular checks for blood pressure is never the less a necessary screening test in early RA.

The awareness for comorbidities in patients with early RA and their development in the course of the disease is indispensable to reduce morbidity, mortality and health costs.

### **3. Einleitung**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) als Systemerkrankung mit insgesamt etwa 550.000 Betroffenen in Deutschland, beschäftigt die Wissenschaft seit der Erstbeschreibung zu Beginn des 19. Jahrhunderts (zitiert nach Kaiser 2004; Zink und Albrecht 2016). Seit den 1950er Jahren ist bekannt, dass die RA mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einhergeht, welche die Mortalität erhöhen (Cobb et al. 1953; Pincus und Callahan 1986). Hierzu gehören vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit einer höheren Entzündungsaktivität assoziiert sind. Zudem treten im weiteren Verlauf der RA auch Diabetes mellitus sowie Lungen- und Nierenerkrankungen gehäuft auf (Young et al. 2007; Kerola et al. 2012; Chiu et al. 2015; Jiang et al. 2015). RA und ihre Komorbiditäten führen zu einer Verkürzung der Lebenserwartung von drei bis 18 Jahren im Vergleich zur nichterkrankten Allgemeinbevölkerung (Pieringer und Hoppe 2013). Die Anzahl von Studien, die sich mit RA und Komorbiditäten beschäftigen, nimmt stetig zu. In Hinblick auf Patienten in einem frühen Krankheitsstadium wurde ein erhöhtes Vorkommen von Komorbiditäten nachgewiesen (Kroot et al. 2001; Westhoff et al. 2006; Kapetanovic et al. 2010; Combe et al. 2013; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013; Arnold et al. 2014; Innala et al. 2016). Die aktuelle Studienlage legt ein großes Augenmerk auf das Auftreten von Komorbiditäten im Verlauf der Erkrankung. Wenig erforscht ist bislang, dass frühe RA Patienten um den Zeitpunkt der RA Diagnose ein erhöhtes Risiko, beispielsweise für ischämische Herzerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und Fatigue, aufweisen (Croon et al. 2005; Kerola et al. 2013; Kerekes et al. 2014).

Empirische Untersuchungen, welche Patienten<sup>1</sup> mit RA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Patienten ohne Hinweise für rheumatologische Erkrankungen hinsichtlich einer Vielzahl potentieller Komorbiditäten vergleichen, fehlen bisher. Grund ist auch ein heterogener Ansatz bei der Definition früher RA Patienten. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag leisten, einen solchen Vergleich zu vollführen, um in Zusammenschau der aktuellen Studienlage Empfehlungen für ein frühzeitiges gezieltes Screening nach Komorbiditäten zu ermöglichen und damit Präventivmaßnahmen ergreifen zu können. Dadurch lassen sich Morbidität, Mortalität und letztlich Gesundheitskosten senken (Innala et al. 2016).

---

<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit wird, aus Gründen der besseren Lesbarkeit, das generische Maskulinum verwendet. Dabei bezieht die gewählte männliche Form immer zugleich weibliche und männliche Personen ein.

## **3.1 Die Rheumatoide Arthritis**

### **3.1.1 Epidemiologie**

Die RA ist mit einer Prävalenz zwischen 0,2 % und 1,2 % weltweit und 0,8 % in Nordeuropa die wichtigste entzündliche Gelenkerkrankung aus dem Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen (Alamanos et al. 2006; Cross et al. 2014). Sie tritt mit einer Inzidenz von 30-50/100.000 Einwohner pro Jahr mit einem Gipfel an Neuerkrankungen bei Frauen zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr auf (Symmons 2002). Frauen sind zwei bis drei Mal häufiger betroffen (Symmons 2002). Die Inzidenz gleicht sich zwischen Männern und Frauen im höheren Alter an (Symmons 2002). Bei Männern liegt der Gipfel an Neuerkrankungen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr (Symmons 2002).

### **3.1.2 Symptomatik**

Die klinische Symptomatik der RA ist vielgestaltig. Einerseits können unspezifische Allgemeinsymptome mit Leistungsinsuffizienz, Nachtschweiß, subfebrilen Temperaturen, Myalgien und einer Morgensteifigkeit der Gelenke von über 30 Minuten auftreten (Kasper 2005). Andererseits gehören erkrankungstypische Symptome der Gelenke, wie einer im Verlauf entstehenden Polyarthritis mit Bewegungsschmerz, Kraftlosigkeit und Überwärmung hinzu (Kasper 2005). Eine Tendovaginitis und Bursitis zeigen sich ebenso wie Gelenkergüsse während einer floriden Arthritis (Kasper 2005). Die Gelenkbeteiligung ist zu Beginn meist oligoartikulär und asymmetrisch und im weiteren Verlauf polyartikulär und symmetrisch (Kasper 2005). Es zeigt sich häufig ein Befall der Metacarpophalangealgelenke (MCP), proximalen Interphalangealgelenke (PIP), Metatarsophalangealgelenke (MTP) sowie Karpaltunnelsyndrome bei Befall der Handgelenke (Kasper 2005). Es treten Beugekontrakturen im Ellenbogengelenk, Kniegelenkergüsse und Baker-Zysten oder eine Beteiligung der oberen Halswirbelsäule auf (Kasper 2005). Definitionsgemäß sind die distalen Interphalangealgelenke (DIP) II-IV, Brust- und Lendenwirbelsäule nicht betroffen (Kasper 2005). Hieraus resultieren eine Vielzahl von deformierten Gelenken (Kasper 2005). In späten Erkrankungsstadien findet man bei 20 % der RA Patienten Rheumaknoten<sup>2</sup>, welche beispielsweise an der proximalen Ulna, der Achillessehne, der Bursa olecrani oder am Hinterkopf auftreten (Kasper 2005; Herold 2012). Des Weiteren gibt es extraartikuläre Organmanifestationen,

---

<sup>2</sup> Pathohistologie der Rheumaknoten: palisadenförmiger Wall aus Fibroblasten, Epitheloidzellen, mononukleären Zellen, um einen fibrinoiden Herd (Kasper 2005)

zu denen folgende gehören: Raynaud-Phänomen<sup>3</sup>, Sicca-Syndrom, Perikarditis, Myokarditis, Pleuritis, Leberfibrose, Vaskulitiden, Mono- und Polyneuritis multiplex, (Epi-)skleritis, Amyloidose und Glomerulonephritiden (Prete et al. 2011).

### **3.1.3 Ätiologie, Risikofaktoren und Pathogenese**

Die Entwicklung der RA ist ein multifaktorielles Geschehen aus genetischen Einflüssen, Umwelteinflüssen und zufälligen Ereignissen, die in ihrem Zusammenspiel noch nicht vollständig verstanden werden (Carmona et al. 2010).

Ein Review über Zwillingsstudien zeigte, dass genetische Variationen mit bis zu 60 % an der Entstehung der RA beteiligt sind und einen wichtigen Risikofaktor darstellen (Kochi et al. 2014).

Eine entscheidende Rolle für die Verstärkung der Entzündungsreaktion bei der RA spielen bestimmte Aminosäuresequenzmotive von Epitopen<sup>4</sup> humaner Leukozytenantigene (HLA). Diese sind auf deren Allelen (HLA-Allele) kodiert und werden „shared epitopes“ (SE) genannt. Zu diesen SE gehören insbesondere HLA-DRB1\*0401 und HLA-DRB1\*0404 (Westedt et al. 1986; Wordsworth et al. 1992; Thomson et al. 1999; Harney und Wordsworth 2002; Carmona et al. 2010). HLA-DRB1-Gene kodieren für den Haupthistokompatibilitäts-Komplex Rezeptor-Typ II (MHC II-Rezeptor), über den T-Helferzellen mit dem Cluster of Differentiation 4 (CD4+-T-Zellen) Antigene präsentiert bekommen (Janeway 2001). Besitzen diese HLAs SE, sind sie affiner zur Aminosäure Citrullin und präsentieren vermehrt citrullinierte Proteine an T-Helferzellen (Van Gaalen et al. 2004). Anti-citrullinierte Protein-Antikörper (ACPA) resultieren unter anderem aus diesem Vorgang (Van Gaalen et al. 2004). Über die Aktivierung von B-Zellen durch CD 4+-T-Helferzellen erfolgt eine Synthese von ACPA, die sich autoimmunologisch gegen synoviale Strukturen richten und eine Entzündungsreaktion hervorrufen (Van Gaalen et al. 2004; Shimane et al. 2013; Kochi et al. 2014).

Neben den ACPA sind die klassischen Rheumafaktoren (RF) ebenfalls an der RA-Pathogenese beteiligt. RF sind Immunglobuline (Ig) der Klassen A, G oder M und richten sich gegen das kristallisierbare Fragment (Fc-Teil) von IgG-Antikörpern (Taylor und Abraham 1973; Emmons et al. 1983). IgM-RF steigern zudem die Fähigkeit der

---

<sup>3</sup> Raynaud-Phänomen: Vasospasmus insbesondere der Finger- oder Zehen als Reaktion auf Kälte oder Stress mit klassischer dreiphasiger Farbveränderung von weiß über blau zu rot (Prete et al. 2011)

<sup>4</sup> Epitope: Antikörperbindungsstellen eines Antigens (Janeway 2001)

Makrophagenstimulation durch ACPA-Immunkomplexe (Sokolove et al. 2014). 50-80 % der RA Patienten sind ACPA und/oder RF positiv (Scott et al. 2010).

Zusätzlich zur genetischen Komponente haben Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Geschlecht und Infektionen einen hohen Stellenwert bei der Entstehung einer RA.

Der wichtigste bekannte Risikofaktor für die RA ist das Rauchen, welcher für seropositive RA (RF IgM positiv plus/minus ACPA) nachgewiesen ist (Sugiyama et al. 2010). Die Dauer des Nikotinkonsums und die Intensität der Erkrankung sind ebenfalls positiv assoziiert (Costenbader et al. 2006; Sugiyama et al. 2010).

Frauen sind insgesamt häufiger von der RA betroffen als Männer (Alamanos et al. 2006). Bei Frauen mit einer RA ist die Penetranz des HLA-DRB1-Allels mit SE erhöht, was eine Prädisposition für RA darstellt (Meyer et al. 1996).

Als weitere Risikofaktoren für die RA sind Infektionen mit Viren, wie z.B. Epstein-Barr Viren, Parvoviren und mit Bakterien wie z.B. Porphyromonas gingivalis, Proteus mirabilis oder Mykoplasmen in der gegenwärtigen Diskussion (Carmona et al. 2010; Lossius et al. 2012; Koziel et al. 2014).

Im Mittelpunkt des pathophysiologischen Prozesses der RA steht die Gelenkdestruktion. Die RA wird klassischerweise als eine T-Helferzellen Typ 1 (Th1-Zellen) dominierte Krankheit bezeichnet. In der Synovia, von RA befallener Gelenke, kommen Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) produzierende, aktivierte Th1-Zellen vor (Miltenburg et al. 1992). Es kommt zu einer Entzündung der Synovia, welche durch Hyperplasie (Pannus) zur Schädigung des Gelenkknorpels und im darunterliegenden Knochen zu Gelenkdestruktion führt (Feldmann et al. 1996). Die Aktivierung und Differenzierung von Osteoklasten führt in diesem Prozess zu einer Knochendestruktion (Scott et al. 2010).

### **3.1.4 Sozio-ökonomische Aspekte**

Weltweit betrachtet gehört die RA mit Platz 42 von 291 Krankheiten zu einer der häufigeren Ursachen für eine körperliche Behinderung, bezogen auf Lebensjahre die mit einer Krankheit gelebt werden (Cross et al. 2014). Diese „years lived with disability“ durch RA betragen im Jahre 2010 weltweit knapp 3,8 Millionen Jahre (Cross et al. 2014). Neben der physischen Behinderung des Patienten, führt auch die psychische Beeinträchtigung zu einer Belastung für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft.

Dabei entstehen einerseits indirekte Kosten durch Ausfälle von Arbeitsleistungen und andererseits direkte Therapiekosten:

Demnach waren im Jahre 2011 RA Patienten unter 65 Jahren auf Grund ihrer RA im Mittel 41 Tage arbeitsunfähig (Mau et al. 2014). Für das Jahr 2002 betragen die direkten Kosten pro Patient im Durchschnitt 4.737 €, wovon 559 € „out of pocket spendings“ waren, also vom Patienten „aus eigener Tasche“ entrichtet wurden (Huscher et al. 2006). Die mittleren indirekten Kosten für einen Patienten mit RA betragen 10.901 €, wenn die Zeitspanne von Arbeitsunfähigkeit bis zum Rentenalter, inklusive etwaiger zwischenzeitlicher Arbeitsunfähigkeit betrachtet wurde (Koopmanschap et al. 1995; Huscher et al. 2006). Die Diagnose der RA frühzeitig zu stellen und Patienten entsprechend auf Komorbiditäten zu screenen und adäquat zu therapieren, würde daher zu einer deutlichen Reduktion von Gesundheitskosten beitragen.

### **3.1.5 Klassifikations- und Diagnosekriterien**

Im folgenden Kapitel werden Kriterien zur Einordnung der RA vorgestellt. Wichtig ist der prinzipielle Unterschied von Diagnose- und Klassifikationskriterien. Während Klassifikationskriterien in der klinischen Forschung Anwendung finden und für eine einheitlich evaluierbare Kohorte sorgen, sind Diagnosekriterien in der klinischen Praxis von Bedeutung, um bei Patienten individuell eine Diagnose stellen zu können (Mjaavatten und Bykerk 2013). Außerdem sei an dieser Stelle an das „window of opportunity“ hingewiesen, einem Zeitfenster von ca. 24 Wochen zu Krankheitsbeginn der RA, in der die Krankheitsprogression erheblich beeinflusst werden kann, was die Dringlichkeit einer frühzeitigen Diagnose und Therapieeinleitung unterstreicht (Singh et al. 2016; Espinoza et al. 2016). In Deutschland wird bei nur einem Viertel der Patienten innerhalb des 24-wöchigen „window of opportunity“ mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie begonnen (Westhoff et al. 2010).

Die Erarbeitung von praktikablen Klassifikationskriterien dauerte viele Jahre (Ropes et al. 1957). Ausgehend vom jeweiligen Stand der Wissenschaft wurden Kriterien erarbeitet, die anfangs nur histologisch und später klinisch und laborchemisch eine RA-Klassifikation zuließen. Mit diesen konnten jedoch Patienten nur in einem fortgeschrittenen Stadium klassifiziert werden.

1958 wurde als Weiterentwicklung früherer Klassifikationen vom American College of Rheumatology (ACR) eine Unterteilung in definitive, wahrscheinliche und mögliche RA unter Erfüllung und Nicht-Erfüllung bestimmter klinischer, laborchemischer, röntgenologischer und histologischer Kriterien vorgenommen (Ropes et al. 1957).

Im Jahre 1987 wurden vom ACR neue Klassifikationskriterien auf Grundlage statistischer Auswertungen entwickelt. Diese Kriterien erbrachten ohne histologische Untersuchungen die Einordnung einer RA (Arnett et al. 1988). Da die Klassifikationskriterien auf Daten von Patienten in einem chronisch-erosiven Krankheitsstadium basieren, sind sie für eine Zuordnung von Patienten mit früher RA nicht geeignet (Arnett et al. 1988; Aletaha et al. 2010).

Um den Schwächen der ACR-Klassifikationskriterien von 1987 entgegenzuwirken, wurden in einer gemeinsamen Initiative des ACR und der European League Against Rheumatism (EULAR), die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 ausgearbeitet und auch als Hilfestellung zur RA-Diagnose konzipiert worden, da es keinen Goldstandard zur endgültigen Diagnose der RA gibt (Aletaha et al. 2010). Diese sind in Tabelle 1 dargestellt (Aletaha et al. 2010). Eine Meta-Analyse von Radner *et al.* aus dem Jahre 2014 zeigte, dass die neuen ACR/EULAR-2010-Klassifikationskriterien im Vergleich zu den ACR-Klassifikationskriterien von 1987 eine höhere Sensitivität besitzen. Diese betrug 81 % und war damit um 11 % gestiegen (Radner et al. 2014). Die Spezifität hingegen war um sechs Prozent auf 61 % gesunken (Radner et al. 2014). Die neuen Kriterien erfüllen jedoch insgesamt ihr Ziel. So konnte gezeigt werden, dass frühe RA Patienten durch die neuen Kriterien sicherer zugeordnet und dadurch die Indikation zur Therapieeinleitung frühzeitiger festgelegt werden konnte (Radner et al. 2014). Durch die niedrige Spezifität wurden jedoch auch Patienten erfasst, die nicht an einer RA erkrankt waren (Radner et al. 2014).

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

Kriterium	Punkte
A: Gelenkbeteiligung (Schmerzen oder Schwellung mit Synovitis, ausgenommen sind: DIP-, Carpometakarpal I-, MTP-I-Gelenk):	
– 1 großes Gelenk (Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenk)	0
– 2 bis 10 große Gelenke	1
– 1 bis 3 kleine Gelenke (PIP-, MCP-, MTP II-V-, Daumen-Interphalangeal-, Hand-Gelenk), mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke	2
– 4 bis 10 kleine Gelenke	3
– > 10 Gelenke (davon mindestens ein kleines Gelenk)	5
B: Serologie:	
– negativer RF und ACPA (übersteigt den Normwert nicht)	0
– niedriger positiver RF oder niedrig positiver ACPA (übersteigt den Normwert nicht um mehr als das Dreifache)	2
– hoher RF oder hoher ACPA (übersteigt den Normwert um mehr als das Dreifache)	3
C: Akute-Phase-Werte:	
– normales CRP und normale BSG	0
– erhöhtes CRP oder erhöhte BSG	1
D: Symptombdauer betroffener Gelenke laut Patient:	
– < 6 Wochen	0
– ≥ 6 Wochen	1

Zielgruppe: Patienten mit Synovitis in mindestens einem Gelenk, welches nicht anderweitig erklärt werden kann. Die Diagnose RA kann gestellt werden, wenn die Summe aus A bis D  $\geq 6$  ist oder RA-typische radiologische Erosionen vorliegen.

*Legende.* ACPA, Anti citrullinierte Protein Antikörper; ACR, American College of Rheumatology; BSG, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein; DIP, distales Interphalangealgelenk; EULAR, European League against Rheumatism; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; RA, Rheumatoide Arthritis; RF, Rheumafaktor.

### 3.1.6 Medikamentöse Therapie und Therapie-Empfehlungen

Die Therapie der RA besteht aus einer symptomatischen Schmerztherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Coxiben, einer rasch wirkenden antiinflammatorischen Therapie mit Glukokortikoiden (GC) und krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika (Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) um die Krankheitsprogression zu verlangsamen (Krasselt und Baerwald 2014). DMARD sind eine krankheitsmodifizierende Medikamentengruppe, die zur langfristigen Therapie angewendet werden, da sie nicht nur symptomatisch wirken, sondern auch die radiologisch fassbare Krankheitsprogression verlangsamen (Pincus 2002). Ihre Wirkung tritt meist verzögert, nach etwa vier bis 16 Wochen ein (Schneider et al. 2011).

### 3.1.6.1 Krankheitsaktivität und Therapie-Empfehlungen

Die Therapie der RA sollte frühzeitig begonnen werden, da die Gelenkdestruktion innerhalb des ersten Jahres radiologisch schnell progredient sein kann (Van der Heijde et al. 1995). Man geht, wie erwähnt, von einem „window of opportunity“ aus, welches sich etwa 24 Wochen nach Erkrankungsbeginn zu schließen beginnt (Espinoza et al. 2016). In diesem Zeitfenster ist die Chance, durch eine Therapie mit DMARD eine Krankheitsremission herbei zu führen größer, als in späteren Stadien (Van Nies et al. 2015).

Die EULAR-Empfehlungen zur Therapie der RA von 2016 befürworten Methotrexat als initiale Therapiestrategie mit einer kurzzeitigen Anwendung von GC (Smolen et al. 2017). Ziel ist eine Verbesserung der Symptomatik nach drei Monaten und eine Remission nach sechs Monaten, bzw. das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität, wenn von einer Remission nicht ausgegangen werden kann (Smolen et al. 2017).

Die ACR/EULAR Definition für eine Remission der RA wird mit Hilfe der Krankheitsaktivität bestimmt. Dabei werden folgende 28 definierte Gelenke nach Schmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht:

- jeweils links und rechts: PIP II-V-, MCP I-V-, Daumen-Interphalangeal-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenk

Der Disease-Activity-Score (DAS28), der Werte von 2,0 bis 10,0 annehmen kann, wird aus der Anzahl der betroffenen Gelenke und des CRP oder BSG Wertes ermittelt (siehe Kapitel 4.2.2). Bei Werten unter 2,6 kann von klinischer Remission ausgegangen werden (Prevoo et al. 1995; Fransen et al. 2004; Wells et al. 2009).

Erfolgt innerhalb von drei Monaten keine Verbesserung der Symptomatik oder kann nach sechs Monaten keine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erzielt werden, sollte die Therapie unter kurzzeitiger GC-Anwendung auf ein anderes DMARD umgestellt oder um dieses ergänzt werden (Smolen et al. 2017). Gerade im Hinblick auf Komorbiditäten sind relative und absolute Kontraindikationen der Substanzen wie z. B. Diabetes mellitus bei GC, aber auch eine Kardiomyopathie bei TNF Inhibitoren, hämatologische Begleiterkrankungen und erhöhte Leber- und Kreatininwerte vor Therapieeinleitung zu bedenken (Kasper 2005).

### **3.2 Frühe RA und Komorbiditäten**

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit der RA und Komorbidität sowohl im frühen Stadium der Erkrankung (bis 24 Monate), als auch im weiteren Verlauf beschäftigen, wie

eine Überblicksarbeit zeigt (Michaud und Wolfe 2007; Singh et al. 2016). Zur weiteren Einführung wird zunächst der Begriff Komorbidität sowie verwandte Begriffe erläutert und anschließend auf die frühe RA eingegangen.

### **3.2.1 Komorbidität und Multimorbidität**

Der Begriff Komorbidität wurde von Alvan R. Feinstein im Jahre 1970 geprägt und von ihm definiert als eine Erkrankung (Indexerkrankung), die mit einer anderen Erkrankung assoziiert ist (Feinstein 1970). Eine einheitliche Definition und eine Eingrenzung des Spektrums und der Anzahl der erfassten Erkrankungen, beispielsweise chronischer und akuter, somatischer und psychiatrischer, diagnostizierter und möglicher Krankheiten, gibt es nicht (Feinstein 1970; Van den Akker et al. 2009).

Das gemeinsame Auftreten mehrerer Erkrankungen unabhängig von einer Indexerkrankung wird in einem Review als Multimorbidität beschrieben (Van den Akker et al. 2009). Eine scharfe Trennung zwischen Multimorbidität und dem Auftreten einer oder mehrerer Erkrankungen, ausgehend von einer Indexerkrankung wie bei Feinstein, ist dabei nicht immer möglich (Van den Akker et al. 2009). Treten Komorbiditäten häufiger bei Patienten mit einer definierten Indexerkrankung auf als bei Patienten ohne diese Indexerkrankung, so spricht man auch von Hyperkomorbidität (Dougados 2016).

Bezogen auf RA haben Michaud und Wolfe 2007 Komorbiditäten in sechs Typen unterschieden: Beim Typ 1 geht man von keiner Verbindung zwischen einer Komorbidität und RA aus, wie zum Beispiel bei einer Appendizitis und RA, was wie bereits erwähnt auch als Multimorbidität bezeichnet wird (Jakovljevic und Ostojic 2013). Typ 2-Komorbiditäten verschlechtern das Outcome von RA. Arbeitsunfähigkeit wird zum Beispiel durch eine Depression zusätzlich zur RA wahrscheinlicher. Beim dritten Typ werden Komorbiditäten durch die Folge einer RA Erkrankung hervorgerufen. Dies ist bei gastrointestinalen Ulcerationen als Folge des abnehmenden funktionellen Status der Fall. Komorbiditäten als direkte Folge von RA, wie sie bei kardiovaskulären Erkrankungen angenommen werden, wurden von Michaud und Wolf 2007 als Typ 4-Komorbiditäten bezeichnet. Ist eine Komorbidität eine Folge der Therapie der RA, fällt sie in die fünfte Kategorie von Komorbiditäten, wie es bei GC und Infektionen der Fall ist. Externe Faktoren führen sowohl zu RA als auch zu Typ 6-Komorbiditäten. Bestes Beispiel ist Rauchen als Risikofaktor für Lungenkrebs und RA (Michaud und Wolfe 2007).

Um den Einfluss von Komorbiditäten auf eine Indexerkrankung zu erfassen, existieren eine Vielzahl von Indices, von denen der Komorbiditätsindex nach Charlson (Charlson

Comorbidity Index, CCI) einer der am häufigsten genutzten ist (Charlson et al. 1987; Sharabiani et al. 2012). Der CCI ist ein 1987 veröffentlichtes Instrument zur Berechnung der Sterblichkeit von Patienten ausgehend von ihren Komorbiditäten, welcher ursprünglich für die Indexerkrankung Brustkrebs validiert wurde (Charlson et al. 1987). Dabei wurden 17 Komorbiditäten aus 10 Subkategorien identifiziert (Diabetes mellitus und Lebererkrankungen werden abhängig von ihrem Schweregrad doppelt aufgeführt, weshalb einige Autoren von 19 Komorbiditäten sprechen) und Punktwerte, basierend auf dem relativen Risiko der Ein-Jahresmortalität, zugeordnet, wie in Tabelle 2 dargestellt (Charlson et al. 1987).

Tabelle 2, Subkategorien und dazugehörige Komorbiditäten des Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1987)

Subkategorie	Komorbidität
Kardiale Erkrankungen	Herzinfarkt Herzinsuffizienz
Vaskuläre Erkrankungen	Periphere vaskuläre Erkrankung Cerebrovaskuläre Erkrankung
Nierenerkrankungen	Mittelschwere- oder schwere Nierenerkrankung
Pulmonale Erkrankung	Chronische Lungenerkrankung
Endokrinologische Erkrankungen	Diabetes mellitus Diabetes mellitus mit Endorganschäden
Gastrointestinale Erkrankungen	Ulcus duodeni/Ulcus ventriculi
Lebererkrankungen	Leichte Lebererkrankung Mittelschwere oder schwere Lebererkrankung
Tumorerkrankungen/erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)	Sonstige Tumorerkrankung Leukämie Lymphom Metastasierter Tumor AIDS
Neurologische Erkrankungen	Demenz Hemiplegie
Sonstige Erkrankungen	Bindegewebserkrankung inkl. RA

*Legende.* AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome; RA, Rheumatoide Arthritis.

Je höher die Summe der Punktwerte, desto höher die Ein-Jahressterblichkeit des Patienten (Charlson et al. 1987). In den folgenden Jahren wurde der CCI an die jeweils gültige Form der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD) angepasst und für eine Vielzahl weiterer Grunderkrankungen validiert (Quan et al. 2011). Es zeigte sich, dass mit Hilfe des CCI und trotz medizinischer Fortschritte eine Aussage über die Ein-Jahresmortalität bei allen Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt getroffen werden kann (Quan et al. 2011).

### **3.2.2 Definition der frühen RA**

Eine einheitliche Definition der frühen RA existiert nicht, weshalb in Studien unterschiedliche Kriterien herangezogen werden, um eine Patientenkohorte als eine frühe RA zu definieren. Die Zeitspanne vom Auftreten von RA-typischen Gelenksymptomen reicht dabei von sechs bis 24 Monaten, gemeinsam mit der Diagnose einer RA. Diese wird entweder von einem erfahrenen Rheumatologen gestellt oder erfüllt ACR-Kriterien oder ACR/EULAR-Kriterien (siehe Kapitel 3.1.5). Es werden aber auch eigene Kriterien der Gelenkbeteiligung, des Antikörperstatus und der Höhe der Entzündungswerte zur Definition herangezogen (Kroot et al. 2001; Westhoff et al. 2006; Kapetanovic et al. 2010; Combe et al. 2013; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013; Arnold et al. 2014; Innala et al. 2016).

Ausgehend von diesen unterschiedlichen Definitionen, brachten Studien in der eine Vielzahl von Komorbiditäten untersucht wurden, heterogene Ergebnisse hervor. Diese Ergebnisse werden im Kapitel 3.3 näher betrachtet. Studien, die eine Vielzahl von Komorbiditäten auf Grundlage unterschiedlicher Definitionen der frühen RA untersuchten, sind in Tabelle 3 zusammengefasst und spiegeln das aktuelle Problem der Heterogenität von Einschlusskriterien wieder.

Tabelle 3, Studien zu Komorbiditäten bei früher RA

Autor, Jahr	<i>n</i>	MA ( <i>SD</i> )	Frauen in %	Definition der frühen RA	Untersuchte Komorbiditäten
Kroot et al., 2001	186	54,4 (14,1)	62,7	RA Diagnose weniger als ein Jahr, keine second-line Therapie, Erfüllung der ACR-1987 Kriterien	Erkrankungen, die länger als 6 Wochen durchgehend bestanden
Westhoff et al., 2006	1032	57,6 (12,9)	70,3	Symptome weniger als zwei Jahre, Erfüllung der ACR-1987 Kriterien	Standardisierte Liste 21 chronischer Krankheiten
Kapetanovic et al., 2010	183	51 (12,4)	63	Symptome weniger als zwei Jahre, Erfüllung der ACR-1958 Kriterien	Alle erfassbaren Komorbiditäten
Tiippana-Kinnunen et al., 2013	87	44,0 (k.A.)	79	Symptome weniger als ein Jahr, keine Therapie, Alter < 65 Jahre	19 Erkrankungen aus dem Charlson Comorbidity Index
Norton et al., 2013	1460	55,3 (14,6)	64,4	Symptome weniger als zwei Jahre, keine Therapie mit DMARD, Erfüllung der ACR-1987 Kriterien	18 Erkrankungen aus dem Charlson Comorbidity Index
Combe et al., 2013	813	48,1 (12,6)	76,7	Symptome weniger als sechs Mo, zwei entzündete Gelenke für mindestens sechs Wo	Alle verfügbaren Komorbiditäten
Arnold et al., 2014	1809	52,6 (k.A.)	72,9	sechs Wo bis zwölf Mo persistierende Synovitis, mindestens zwei geschwollene Gelenke, oder ein geschwollenes MCP- oder PIP-Gelenk und mindestens: positiver RF oder positiver ACPA oder > 45 min Morgensteifigkeit oder reagibel auf NSAR oder druckschmerzhaftes MTP-Gelenk	Alle verfügbaren Komorbiditäten
Innala et al., 2016	950	55,6 (14,4)	68,3	Symptome weniger als ein Jahr, Erfüllung der ACR-1987 Kriterien	10 Subklassifikationen aus dem Charlson Comorbidity Index

*Legende.* ACR, American College of Rheumatology; DMARD, krankheitsmodifizierende Antirheumatika; k.A., keine Angabe; *n*, Anzahl; MA, mittleres Alter; Mo, Monat; RA, Rheumatoide Arthritis; *SD*, Standardabweichung; Wo, Woche.

### **3.3 Komorbiditäten bei früher RA – aktueller Stand der Forschung**

Das Hauptaugenmerk von Studien über Komorbiditäten bei früher RA liegt in der Entwicklung von Komorbiditäten im Verlauf der Erkrankung, weshalb Patienten mit Komorbiditäten zum Diagnosezeitpunkt der RA häufig ausgeschlossen wurden. Nur in wenigen Studien wurde Bezug auf Komorbiditäten genommen, welche bei der Erstdiagnose bereits bestanden. In den folgenden Kapiteln soll ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu Komorbiditäten bei früher RA und im Verlauf der RA gegeben werden.

#### **3.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für fast 50 % des Sterblichkeitsüberhanges (excess mortality, Tod vor der durchschnittlichen Lebenserwartung) in etablierter RA verantwortlich (Naz und Symmons 2007; John et al. 2009).

Die Datenlage zu subklinischen arteriosklerotischen Veränderungen von frühen RA Patienten ist zwar uneinheitlich, letztlich deutet jedoch vieles darauf hin, dass es nach klinischem Beginn der RA durch eine erhöhte Entzündungsaktivität zu einer Zunahme arteriosklerotischer Umbauprozesse kommt. Liegen weitere klassische Risikofaktoren vor, kommt es zu einer Beschleunigung des Umbaus (Gonzalez et al. 2008; John et al. 2009; Kerola et al. 2012).

Klinischen Daten zu frühen RA Patienten wurden unter anderem durch Maradit-Kremers et al. 2005 untersucht. Diese konzentrierten sich auf koronare Herzerkrankungen (KHK) von Patienten zwei Jahre bevor diese die ACR-Klassifikationskriterien von 1987 erfüllten (Maradit-Kremers et al. 2005). Dabei wurde festgestellt, dass spätere RA Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt (AMI), hatten (Maradit-Kremers et al. 2005). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Auswertung einer anderen Kohorte von Patienten mit früher RA, die zum Diagnosezeitpunkt eine höhere Rate an KHK als die Allgemeinbevölkerung hatten. Die Rate war umso höher je jünger die Patienten waren (Kerola et al. 2013). Unterschieden wurde zusätzlich nach Antikörperstatus. Signifikant mehr RA Patienten mit einem negativen RF waren dabei zum Diagnosezeitpunkt an einer KHK erkrankt als Personen in der Allgemeinbevölkerung (Kerola et al. 2013). Auch für RF-Positive war das Risiko erhöht, allerdings nicht signifikant. (Kerola et al. 2013). Kerola et al. postulierten 2013 in Zusammenschau anderer Studien, dass der Antikörperstatus zumindest zum Diagnosezeitpunkt keinen

Einfluss auf kardiovaskuläre Komorbiditäten hat. Stattdessen steigert Seropositivität nach Erkrankungsbeginn das kardiovaskuläre Risiko noch zusätzlich zu dem ohnehin erhöhten Risiko von RA Patienten (Kerola et al. 2012; Kerola et al. 2013). Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich des kardiovaskulären Risikos konnten bisher nicht nachgewiesen werden (Kerola et al. 2013).

Eine weitere Studie untersuchte RA-Register in Bezug auf die Häufigkeit von ischämischen Herzerkrankungen, wie AMI und Angina pectoris bei Patienten mit RA vor deren erster klinischer Symptomatik (Holmqvist et al. 2009). Verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne RA gab es kein gehäuftes Auftreten ischämischer Herzerkrankungen, auch nicht nach Anpassung der Kovariaten: Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Body-Mass-Index (BMI). Nach Auftreten der ersten RA-typischen Symptome konnte jedoch ein höheres Risiko für ischämische Herzerkrankungen nachgewiesen werden (Holmqvist et al. 2009). In Studien mit frühen RA Patienten betrug der Anteil von Patienten mit KHK ein bis zehn Prozent (Westhoff et al. 2006; Combe et al. 2013; Norton et al. 2013; Arnold et al. 2014; Innala et al. 2016). Kardiovaskuläre Erkrankungen traten dabei um den Diagnosezeitpunkt von RA zwischen zwei und 16 % auf (Kroot et al. 2001; Kapetanovic et al. 2010; Norton et al. 2013; Hitchon et al. 2016; Innala et al. 2016). Die RA selbst ist somit ein wesentlich größerer Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen als klassische Risikofaktoren (Holmqvist et al. 2009).

### **3.3.2 Vasculäre Erkrankungen, arterielle und venöse Thrombosen**

Die heterogenen Erkrankungen der Gefäße in Bezug auf die RA und deren ebenfalls uneinheitliche Studienlage wird im Weiteren in Kontext gebracht. Für thrombembolische Erkrankungen konnten Bacani et al. im Jahr 2012 RA Patienten vor Diagnose mit Nicht-RA Patienten vergleichen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen, peripheren arteriellen Thrombosen und venösen thrombembolischen Ereignissen nachgewiesen (Bacani et al. 2012). Allerdings stieg das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien im Verlauf der folgenden zehn Jahre auch unabhängig von RF, BSG, Gelenkdestruktion und extraartikulärer Manifestation der RA an (Bacani et al. 2012). Das Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse und periphere arterielle Thrombosen war hingegen auch zehn Jahre nach Diagnosestellung genauso hoch wie das der Vergleichsgruppe (Bacani et al. 2012). Als Gründe für ein erhöhtes Thromboserisiko wurden Faktoren genannt, die

im Verlauf der RA, unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren auftreten, allerdings in ihrem Zusammenwirken nicht komplett verstanden werden. Hierzu gehören: Endotheldysfunktion (u. a. durch gesteigerte Produktion von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen), Hyperkoagulation (u. a. durch Fibrinablagerungen der Synovia, Autoantikörpern und Dyslipidämie) und eine gesteigerte Synthese von Entzündungsmarkern (Mameli et al. 2009; Van den Oever et al. 2014).

Einige Studien konnten darüber hinaus auch ein gehäuftes Auftreten arterieller Thrombosen sowie ein erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolien nach Beginn der Erkrankung nachweisen (McEntegart et al. 2001; Han et al. 2006; Liang et al. 2006; Mameli et al. 2009; Choi et al. 2013). Andererseits scheint die Einnahme von NSAR, wie bei der RA häufig praktiziert, protektiv für Beinvenenthrombosen zu sein (Van Heereveld et al. 2001; Mameli et al. 2009). Auch eine retrospektiven Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit der Diagnose einer RA konnte ein gesteigertes Vorkommen von tiefen Beinvenenthrombosen, selbst nach Korrektur für Risikofaktoren (z. B. Krankenhausaufenthalt, Operationen, Tumorerkrankungen), nachweisen (Kang et al. 2012). Einhergehend mit dem erhöhten Thromboserisiko konnte gezeigt werden, dass auch die Prävalenz von Schlaganfällen bei RA Patienten erhöht ist (Wolfe et al. 2003).

Uneinheitlich zeigen sich Ergebnisse hinsichtlich einer erhöhten Prävalenz von Bluthochdruckerkrankungen bei frühen RA Patienten. Ein erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie bei frühen RA Patienten, die RF negativ waren, wurde nachgewiesen (Kerola et al. 2013). Außerdem konnten Gherghe et al. 2015 zeigen, dass RA Patienten mit einer höheren Prävalenz in einem frühen Krankheitsstadium im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung schon an arterieller Hypertonie erkrankt waren. Andererseits konnten Maradit-Kremers et al. 2005 sowie Holmqvist et al. 2009 keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch eine Meta-Analyse von sieben Fall-Kontroll-Studien ergab keine Unterschiede in der Prävalenz von arterieller Hypertonie bei RA Patienten (Boyer et al. 2011).

### **3.3.3 Nierenerkrankungen**

Nierenfunktionsstörungen bei RA sind einerseits Folge der extraartikulären Manifestation der RA durch sekundäre Amyloidose mit Amyloidablagerungen in der Niere sowie einer mesangialen Glomerulonephritis und einer rheumatoiden Vaskulitis (Braun und Zeier

2004). Andererseits gibt es Studien, welche zeigten, dass es eine erhöhte Prävalenz (zwischen fünf und 50 %) für chronische Niereninsuffizienz bei RA Patienten durch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, gab (Haroon et al. 2011; Chiu et al. 2015). Dies war unabhängig vom Antikörperstatus nachweisbar (Haroon et al. 2011). Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt auf Grundlage der glomerulären Filtrationsrate (GFR), welche angibt wie hoch das Volumen des von den Nieren gebildeten Primärharns pro Zeit ist. Sie wird in fünf Stadien eingeteilt:

- Stadium 1, GFR 90 - 120 ml/min
- Stadium 2, GFR 60 - 90 ml/min
- Stadium 3, GFR 30 - 60 ml/min
- Stadium 4, GFR 15 - 30 ml/min
- Stadium 5, GFR < 15 ml/min (Levey et al. 2003)

In der klinischen Praxis erfolgt die Berechnung meist auf Grundlage des Serum-Kreatinins, beispielsweise mit Hilfe der Modification of Diet in Renal Disease - oder der Mayo-Formel (Levey et al. 1999; Rule et al. 2004). Vorteil der Mayo-Formel ist, dass diese auch zur Berechnung der GFR bei Nierengesunden geeignet ist (Rule et al. 2004; Rigalleau et al. 2007).

Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen chronischer Nierenerkrankungen bei Patienten mit früher RA gab es nicht (Koseki et al. 2001). Erkrankungen der Niere lagen bei frühen RA Patienten bei null bis etwa drei Prozent vor (Kroot et al. 2001; Westhoff et al. 2006; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013).

### **3.3.4 Lungenerkrankungen und Atopie**

Etwa jeder fünfte RA Patient stirbt an den Folgen von Lungenerkrankungen (Young et al. 2007). Seit den 1940er Jahren ist bekannt, dass die RA mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), also Erkrankungen des Lungenparenchym, welche zu einer restriktiven Ventilationsstörung führen, assoziiert ist und RA Patienten ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer ILD haben als Patienten ohne RA (Ellman und Ball 1948; Bongartz et al. 2010). Mehrere Studien konnten bei Patienten mit einer frühen RA zeigen, dass zwischen 30 und 50 % der Patienten asymptomatische Lungenparenchym-Veränderungen aufwiesen (Gabbay et al. 1997; Mori et al. 2008; Habib et al. 2011; Robles-Perez et al. 2016). Bei Männern wurde signifikant häufiger eine klinisch ausgeprägte ILD gefunden und ILD sind signifikant häufiger bei Patienten mit

positivem ACPA Titer (Gabbay et al. 1997; Aubart et al. 2011). In den meisten Fällen bleibt eine ILD lange Zeit asymptomatisch, was die Diagnose zusätzlich erschwert, da Screening-Untersuchungen bislang nicht durchgeführt werden (Bongartz et al. 2010).

Im Gegensatz dazu sind die häufigsten obstruktiven Ventilationsstörungen, wie das Asthma bronchiale und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), klinisch frühzeitig symptomatische Erkrankungen, wobei zumindest die COPD bei RA Patienten häufiger vorzukommen scheint als bei Patienten ohne RA (Shen et al. 2014a; Shen et al. 2014b).

COPD ist gekennzeichnet durch eine chronische Obstruktion ohne vollständige Reversibilität als Folge eines Lungenemphysems<sup>5</sup> oder einer chronischen Bronchitis (Pschyrembel 2007). In einer retrospektiven Studie, die das Risiko für RA Patienten, zusätzlich an COPD zu erkranken untersuchte, zeigte sich eine höhere Inzidenz für COPD bei RA Patienten als bei Patienten ohne RA (Shen et al. 2014a). Dies galt insbesondere bei älteren Patienten und bei gleichzeitigem Vorliegen von Komorbiditäten, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, KHK, Apoplex und terminale Niereninsuffizienz (Shen et al. 2014a). Eine Ursache könnte in der Exposition zu Zigarettenrauch liegen, da Rauchen sowohl für COPD als auch für RA ein Risikofaktor ist (Ungprasert et al. 2016). Eine Querschnittsstudie zeigte, dass auch nach Korrektur von Störfaktoren, wie zum Beispiel Nikotinabusus das Risiko für eine COPD bei RA Patienten fast doppelt so hoch war wie in der Kontrollgruppe ohne RA (Bieber et al. 2013). Des Weiteren gibt es mehrere Studien, in denen der COPD eine autoimmune Komponente zugeschrieben wird (Ungprasert et al. 2016). So konnten beispielsweise Ähnlichkeiten in der Autoantikörper-Differenzierung von Lungenemphysem-Patienten und RA Patienten nachgewiesen werden (Packard et al. 2013; Ungprasert et al. 2016). Für frühe seropositive RA Patienten als auch für Patienten ohne Arthritis, aber mit auffälligen ACPA-Titer und/oder RF konnten entzündungsbedingte Lungengerüstveränderungen in einer Computertomographie des Thorax detektiert werden (Demoruelle et al. 2012).

In Studien mit frühen RA Patienten ergab sich für Lungenerkrankungen allgemein, dass diese bei sieben bis 13,3 % vorkamen (Westhoff et al. 2006; Combe et al. 2013; Hitchon et al. 2016). Dabei bestand zum Diagnosezeitpunkt Asthma bei einem bis elf Prozent und

---

<sup>5</sup> Lungenemphysem: Expansion des Luftraumes durch den Untergang von Lungensepten (Pschyrembel 2007)

eine COPD bei zwei bis sechs Prozent (Westhoff et al. 2006; Combe et al. 2013; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013; Innala et al. 2016).

Zu Atopie (Prädisposition für Überempfindlichkeitsreaktionen), gehört neben Asthma bronchiale auch die atopische Dermatitis und allergische Rhinitis (Hou et al. 2017). In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurde ein höheres Risiko für RA beim Vorliegen von Atopie aufgezeigt (Hou et al. 2017). Diese Studie steht im Gegensatz zu geringeren IgE Titern bei RA Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Hartung et al. 2003). Eine andere Studie erbrachte eine signifikant geringere Inzidenz von Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis und Heuschnupfen basierend auf anamnestischen Patientenangaben. Dies wird auf die Dybalance von T-Zellen zu Gunsten von Th1-Zellen bei RA, im Gegensatz zur Th2 dominierenden Atopie zurückgeführt (Rudwaleit 2002; (Hartung et al. 2003).

### **3.3.5 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen**

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Magen- und Darmulcera bei Patienten mit RA häufiger als in der Allgemeinbevölkerung als Folge der Grunderkrankung vorkommen (Malone et al. 1986). Hauptsächliche Ursache von Ulcera sind Medikamente, insbesondere NSAR, wobei auch mit abnehmenden funktionellen Status, bedingt durch die RA, das Ulcusrisiko zunimmt (Malone et al. 1986; Simon et al. 1996). Auch ist die Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei RA Patienten nicht erhöht (Ebert und Hagspiel 2011). *Ulcus duodeni* oder *ventriculi* wurden in Studien mit Patienten mit früher RA zwischen einem und rund fünf Prozent registriert (Westhoff et al. 2006; Kapetanovic et al. 2010; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013).

Klinisch symptomatische Lebererkrankungen kommen bei RA Patienten ebenso wie Erhöhungen der Transaminasen oder des Bilirubins nicht gehäuft vor (Cockel et al. 1971; Ebert und Hagspiel 2011). So sind die Ursachen von Lebererkrankungen bei RA Patienten selten Folge der rheumatologischen Grunderkrankung, sondern wesentlich häufiger mit Leberverfettung, viralen Hepatitiden oder medikamentös-toxisch assoziiert (Kojima et al. 2002). Der Anteil von Lebererkrankungen lag bei Patienten mit früher RA zwischen null und rund zwei Prozent (Westhoff et al. 2006; Norton et al. 2013; Tiippana-Kinnunen et al. 2013; Arnold et al. 2014).

### **3.3.6 Tumorerkrankungen**

Eine Meta-Analyse über das Risiko von RA Patienten für maligne Erkrankungen ergab, dass das Risiko für Lungenkrebs bei RA Patienten erhöht ist, was dem erhöhten Nikotinabusus unter RA Patienten zugeschrieben wird (Simon et al. 2015). Ebenso gibt es ein erhöhtes Risiko für maligne Lymphome und lymphoproliferative Erkrankungen unter RA Patienten, welches mit längerer Erkrankungsdauer, höherer Erkrankungsaktivität und immunsuppressiver Therapie korreliert (Turesson und Matteson 2013; Simon et al. 2015). Zu erwähnen ist des Weiteren, eine geringere Inzidenz für das kolorektale Karzinom, vermutlich durch den präventiven Einsatz von NSAR (Dougados 2016). Hinweise auf ein häufigeres Vorkommen von Tumorerkrankungen bei frühen RA Patienten gibt es nicht (Gherghe et al. 2015).

### **3.3.7 Osteoporose**

Unabhängig vom Einsatz von GC in der Therapie der RA, welcher den häufigsten Grund für eine sekundäre Osteoporose darstellt, nimmt die Knochendichte bei RA Patienten auch in einem frühen Stadium der Erkrankung zunehmend ab (Gough 1994; Briot und Roux 2015). Während es um den Erkrankungszeitpunkt keine Demineralisierung der Knochen gab, konnte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie abgebildet werden, dass eine im Verlauf erhöhte Krankheitsaktivität - einhergehend mit erhöhtem CRP - zu einer Beschleunigung des Knochenabbaus und zu einer systemischen Osteoporose führten (Gough 1994). Es zeigte sich, dass durch die gesteigerte Ausschüttung des Rezeptor Aktivator von NfκB Ligand (RANK L), eine überschießende Osteoklastenstimulation und damit ein Knochenabbau erfolgte (Roux 2011). Vermittelt wurde dies, unter anderem, durch TNF und anderer Zytokine als Folge der gelenknahen Entzündungsreaktion (Roux 2011). Die Synthese von Osteoprotegrin, dem physiologischen Gegenmechanismus, der als „Lockvogel“ RANK L binden sollte, wurde gleichzeitig durch TNF herunterreguliert (Roux 2011). Bei frühen RA Patienten konnte eine erhöhte Osteoklastenaktivierung durch das Osteoprotegrin zu RANK L Verhältnis nachgewiesen werden, was nach fünf Jahren zu einer gesteigerten Gelenkdestruktion führte (Geusens et al. 2006). Ob dieser Pathomechanismus auch an der Entstehung der systemischen Osteoporose beteiligt ist, ist nicht sicher (Roux 2011). In einer Früharthritids-Studie lag der Anteil von Patienten mit Osteoporose bei 12,5 % (Westhoff et al. 2006).

### **3.3.8 Schilddrüsenerkrankungen**

Einer Meta-Analyse über Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse bei RA zufolge, gibt es eine erhöhte Prävalenz für das Vorkommen von Autoantikörpern der Schilddrüse und dadurch ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenerkrankungen bei RA Patienten (Pan et al. 2015). Auffällig ist eine Heterogenität beim Auftreten von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen weltweit und deren Assoziation mit RA, was genetische und geografische Ursachen hat (Roldan et al. 2012). Bei frühen RA Patienten lag der Anteil derer mit einer Schilddrüsenerkrankung zwischen vier und elf Prozent (Kapetanovic et al. 2010; Combe et al. 2013; Norton et al. 2013; Innala et al. 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass bei weiblichen Patienten das Auftreten von Hypothyreoidismus im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist (Rateman et al. 2008). Daten aus dem Rochester Epidemiologie Projekt in den USA, konnten jedoch keine erhöhte Prävalenz oder Inzidenz von Hypothyreose bei RA Patienten im Vergleich zu Patienten ohne RA feststellen (McCoy et al. 2012). Insgesamt ist die Datenlage bezüglich Hypothyreose bei RA Patienten divergent (McCoy et al. 2012). In einer Studie mit Patienten mit früher RA waren über sechs Prozent an einer Schilddrüsenunterfunktion zum Zeitpunkt der RA Diagnose erkrankt (Innala et al. 2016).

### **3.3.9 Fatigue**

Fatigue<sup>6</sup> ist eine ernst zu nehmende Symptomatik bei RA Patienten und multikausalen Ursprungs (Katz 2017). So hängt sie einerseits direkt mit RA zusammen und wird durch Entzündung, Schmerzen, funktionelle Einschränkung und medikamentöse Therapie hervorgerufen (Katz 2017). Andererseits sind auch unabhängige Faktoren an der Entstehung beteiligt. Hierzu gehören Änderungen der Physiologie, Psychologie, Kognition und des Verhaltens von Patienten (Katz 2017). Bei langjährigen RA Patienten ohne ausreichende Therapie liegt die Prävalenz bei 88 % und ist mit einer hohen psychischen Belastung verbunden (Pinals et al. 1982; Smedstad et al. 1996). Fatigue ist häufiger bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vorhanden als in der Allgemeinbevölkerung und kommt in den frühen Erkrankungsjahren der RA zwischen 22 und 41 % vor (Croon et al. 2005; Overman et al. 2016).

---

<sup>6</sup> Fatigue, aus dem Französischen: Müdigkeit, Erschöpfung

### **3.3.10 Augenerkrankungen**

Eine Augenbeteiligung als extraartikuläre Manifestation der RA tritt am häufigsten nach langem Verlauf der RA auf und zeigt sich als sekundäres Sjögren-Syndrom (Keratokonjunktivitis sicca) bei bis zu einem Viertel aller RA Patienten (Artifoni et al. 2014). Innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung kommt das Sicca-Syndrom bei etwa 4 % der Betroffenen vor, wobei die Inzidenz im Verlauf zunimmt (Young und Koduri 2007). Unbehandelt führt das Sicca-Syndrom zu Keratitis (Artifoni et al. 2014). Wesentlich seltener (Inzidenz zwischen einem und sechs Prozent) treten nach langer Krankheitsdauer Skleritis, Episkleritis und peripher ulzerierende Keratitis auf, wobei RA die häufigste Ursache für Skleritis darstellt (Artifoni et al. 2014). Insgesamt sind Augenerkrankungen generell in einer RA Kohorte im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung nicht häufiger (Piper et al. 2007). In einer frühen RA Kohorte bestanden Augenerkrankungen bei 3,2 % (Kroot et al. 2001).

### **3.3.11 Wirbelsäulenerkrankungen**

Die Inzidenz von Halswirbelsäulenerkrankungen präsentiert sich klinisch von akut bis chronisch und kommt bei bis zu 80 % der RA Patienten vor (Joaquim und Appenzeller 2014). Sie ist wie bei peripheren Gelenken ein Resultat der Synovitis mit Knochenerosion und Instabilität (Joaquim und Appenzeller 2014). Dabei geht eine hohe Krankheitsaktivität und eine GC-Therapie mit einer höheren Inzidenz einher (Joaquim und Appenzeller 2014). Bei frühen RA Patienten ist eine Halswirbelbeteiligung selten, und auch hier scheint eine hohe Krankheitsaktivität das Risiko von atlantoaxialer Inflammation zu erhöhen (Del Grande et al. 2014). In einer Studie konnte bei 25 % der eingeschlossenen frühen RA Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) eine atlantoaxiale Inflammation gezeigt werden, ohne dass eine klinische Symptomatik vorlag (Magarelli et al. 2010).

### **3.3.12 Metabolisches Syndrom**

Einen ergänzenden Überblick über Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen, die neben Bluthochdruck und stammbetonter Fettleibigkeit sowie Mikroalbuminurie zur Diagnose eines metabolischen Syndroms herangezogen werden, soll an dieser Stelle erfolgen (Kahn et al. 2005). Für Diabetes mellitus konnten Norton et al. 2013 zeigen, dass es eine erhöhte Prävalenz und eine im Verlauf zunehmende Inzidenz gibt. Dabei ist ein

unentdeckter Typ 2 Diabetes mellitus in einem Erkrankungsstadium zwischen acht und 56 Monaten prävalenter, wobei GC, BMI und Alkoholkonsum einen erhöhten Einfluss beim Auftreten auch bei RA Patienten haben (Dubreuil et al. 2014; Ursini et al. 2016). Veränderungen im Fettstoffwechselprofil mit Erhöhungen des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und der Lipoproteine mit niedriger Dichte sowie einer Erniedrigung von Lipoproteinen mit hoher Dichte wurden in frühen und präklinischen RA Patienten nachgewiesen (Kerekes et al. 2014). Schon im frühen Stadium der RA wurde bei 31 % der Patienten ein metabolisches Syndrom diagnostiziert (Chung et al. 2008).

### **3.3.13 Zusammenfassung zum Thema Komorbiditäten bei früher RA**

Einen Überblick über die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Studienergebnissen für RA Patienten und dem Auftreten von Komorbiditäten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung lässt sich in Tabelle 4 nachvollziehen.

Tabelle 4, Übersicht der aktuellen Studienlage von Komorbiditäten und deren Auftreten bei RA Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung

Komorbidität	Häufigkeiten bei RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung	Komorbidität	Häufigkeiten bei RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
Ischämische Herzerkrankungen	=/↗	Atopie	↗/=
Bluthochdruck	↑/=	Osteoporose	↗
Schlaganfall	↗	Schilddrüsenerkrankungen	↗/=
Venöse Thrombosen	↗	Magen-Darm-Erkrankungen	=
Arterielle Thrombosen	↗	Tumorerkrankungen	↗
Lungenarterienembolien	↗	Fatigue	↑
Nierenerkrankungen	↗	Augenerkrankungen	=
Lungenerkrankungen allgemein	↗	Sicca-Syndrom	↗
COPD	↑*/↗	Halswirbelsäulenerkrankungen	↗

*Legende.* COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; RA, Rheumatoide Arthritis; ↑, die aktuelle Studienlage spricht für ein häufigeres Auftreten der Komorbidität bei frühen RA Patienten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung; ↗, die aktuelle Studienlage spricht für ein häufigeres Auftreten der Komorbidität im Verlauf der RA Erkrankung, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung; =, die aktuelle Studienlage spricht gegen Unterschiede im Auftreten der Komorbidität im Vergleich von RA Patienten zur Allgemeinbevölkerung; /, die aktuelle Studienlage ist uneinheitlich; \*, gilt nur für seropositive RA Patienten.

### **3.4. Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ausgehend von einem Patientenkollektiv der Früharthritissprechstunde der Charité Universitätsmedizin Berlin, Komorbiditäten von frühen RA Patienten (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) mit Patienten ohne rheumatologische Diagnose zu vergleichen und Komorbiditäten herauszufiltern, auf die im klinischen Alltag gezielt gescreent werden sollte.

Für etliche Komorbiditäten wurde eine steigende Inzidenz im Verlauf der RA dokumentiert, wie im Kapitel 3.3 beschrieben. Dabei wurden mit zunehmender Erkrankungsdauer der RA Unterschiede zwischen Männern und Frauen als auch seropositiven und seronegativen Patienten nachgewiesen. Problematisch an der aktuellen Studienlage ist die Uneinheitlichkeit der Definition der Diagnose früher RA, welche sowohl zeitliche

Unterschiede, aber auch Unterschiede der Kriterien von Gelenkbeteiligung oder serologischen Parametern beinhaltet. Die vorhandenen Studien verglichen dabei entweder wenige Komorbiditäten von RA Patienten mit der Allgemeinbevölkerung oder erhobene Komorbiditäten zu verschiedenen Zeitpunkten des RA Krankheitsverlaufes. Eine vergleichende Komorbiditäts-Studie zwischen RA Patienten in einem frühen Stadium und Patienten ohne rheumatologische Erkrankungen hinsichtlich einer großen Anzahl von Komorbiditäten, welche auch für die Mortalität von hospitalisierten Patienten von Bedeutung sind, fehlt bislang. Das Ziel dieser hier vorliegenden Studie soll dabei sein, dass ein Augenmerk auf Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, insbesondere während des „window of opportunity“ gelegt wird. Ein früher Therapiebeginn kann die Krankheitsprogression der RA verhindern. Die Prognose der RA Patienten kann möglicherweise darüber hinaus verbessert werden, wenn Komorbiditäten gezielt frühzeitig erfasst und therapiert werden. Vor allem sollten diejenigen Komorbiditäten identifiziert werden, die bei frühen RA Patienten zum Diagnosezeitpunkt häufiger apparent sind, als in der Allgemeinbevölkerung. Hier fehlt es aktuell noch an Daten in der Forschungslandschaft. In Verknüpfung mit der aktuellen Studienlage sollen daher Empfehlungen für zu screenende Komorbiditäten herausgearbeitet werden. Zusammen ergeben sich aus diesen Zielsetzungen zwei Leitfragen:

**Leitfrage 1:**

Gibt es Unterschiede zwischen Komorbiditäten von frühen RA Patienten zum Diagnosezeitpunkt im Vergleich zu Patienten ohne rheumatologische Erkrankungen?

**Leitfrage 2:**

Welche Schlüsse lassen sich aus den erhobenen Daten und der aktuellen Studienlage im Hinblick auf zu screenende Komorbiditäten für den klinischen Alltag ziehen?

Die Komorbiditäten werden auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von frühen RA Patienten und Patienten ohne rheumatologische Erkrankungen getestet. Daher lässt sich für jede Komorbidität, ausgehend von der Nullhypothese (es gibt keine Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Komorbidität), eine Alternativhypothese (es gibt einen Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Komorbidität) formulieren.

## **4. Methodik**

### **4.1 Teilnehmerrekrutierung**

Die Teilnehmer der Studie sind Patienten aus der Früharthritissprechstunde der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinischer Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Weiterverarbeitung der Daten der Früharthritissprechstunde ist laut Berliner Krankenhausgesetz vom 18.09.2011, Teil 5, § 25 „Datenschutz bei Forschungsvorhaben“ genehmigt. Die Früharthritissprechstunde ist eine seit Januar 2004 bestehende Screeningsprechstunde der Hochschulambulanz für Patienten, die seit mindestens vier und höchstens 52 Wochen an folgenden Symptomen, angelehnt an die ACR Kriterien von 1987, erkrankt waren:

- mindestens ein geschwollenes Gelenk und/oder
- mindestens drei schmerzhaft Gelenke und/oder
- eine Morgensteifigkeit der Gelenke von  $\geq 30$  Minuten
- pathologische Veränderung von mindestens einem der folgenden Laborparametern: CRP, BSG, RF IgM, ACPA

Die Patienten wurden entweder durch einen niedergelassenen Arzt überwiesen oder vereinbarten selbstständig einen Termin, der nach Möglichkeit innerhalb von sieben Tagen stattfand.

### **4.2 Datenerhebung**

#### **4.2.1 Zeitspanne und allgemeiner Ablauf**

Zwischen dem 01.02.2009 und dem 31.08.2012 stellten sich insgesamt 351 Patienten in der Früharthritissprechstunde vor. Die Patienten wurden am Tag der Vorstellung von einem Rheumatologen befragt und untersucht, der die Ergebnisse in einen standardisierten Fragebogen eintrug. Außerdem wurden die Patienten gebeten einen standardisierten Fragebogen zu beantworten. Zusätzlich wurde den Patienten Blut abgenommen. Nach Eingang der Laborergebnisse wurde in Zusammenschau der Befunde vom aufnehmenden Arzt eine (Verdachts-)Diagnose gestellt. Ergaben sich hierbei Hinweise auf rheumatische Erkrankungen, wurde ein Folgetermin vereinbart und die weitere Behandlung initiiert.

Die Daten wurden durch die Mitarbeiter der Früharthritissprechstunde erhoben und sind vom Autor dieser Arbeit in eine Microsoft Access Datenbank in digital auswertbarer Form

erfasst worden. In diese Datenbank wurden die ermittelten Ergebnisse von 302 Patienten während des Bearbeitungszeitraumes zwischen Januar und September 2012 vom Autor der Promotionsschrift eingepflegt. Die retrospektive Auswertung der erhobenen Daten, die im Zusammenhang zur Promotionsfragestellung erfasst wurden, und die deskriptive Analyse der Kohorte wurden vom Autor selbstständig durchgeführt.

#### 4.2.2 Laborparameter und Formeln zur Berechnung von Krankheitsaktivität und glomerulärer Filtrationsrate

Am Vorstellungstermin in der Früharthritissprechstunde wurde den Patienten Blut abgenommen und es wurden folgende Werte ermittelt:

- CRP
- RF IgM und IgA (siehe Kapitel 3.1.3): Normwert: < 20U/l
- ACPA (siehe Kapitel 3.1.3): Normwert: < 20U/l
- Alaninaminotransferase (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT)
- Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT)
- Serum-Kreatinin

Aus dem Serum-Kreatinin-Wert, wurde die GFR nach Mayo mit folgender Formel berechnet und, wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben, den jeweiligen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz zugeordnet:

$$\text{GFR nach Mayo} = e^{1,911 + \frac{5,249}{\text{Serum-Kreatinin in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}}} - \frac{2,144}{\text{Serum-Kreatinin in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}}^2} - 0,00686 \times \text{Alter in Jahren} - 0,205 \text{ (falls weiblich)}}$$

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der dreiparametrische DAS28-Wert mit CRP als Entzündungsparameter mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{Dreiparametrischer DAS28}_{\text{CRP}} = 1,1 \times \left[ \frac{0,56 \times \sqrt{\text{Anzahl schmerzhafter Gelenke von 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke von 28}} + 0,36 \times \ln\left(\text{CRP in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} + 1\right) \right] + 1,15$$

#### 4.2.3 Standardisierter Patientenfragebogen

Die Patienten wurden gebeten Auskunft über allgemeine Informationen, aktuelle Medikation, Schmerzen und Komorbiditäten mit Hilfe in einen standardisierten Fragebogen selbstständig einzutragen. Standardmäßig gaben die Patienten folgenden

Daten an: Geschlecht, Geburtsjahr, Körpergröße, Körpergewicht, Untersuchungsdatum und Beschwerdedauer. Aus dem Körpergewicht und der Körpergröße wurde der BMI nachfolgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Die Patienten wurden nach der Schmerzstärke der Beschwerden gefragt. Diese sollten sie auf einer visuellen Analogskala, repräsentiert durch eine 100 mm lange horizontale Linie einschätzen. Die visuelle Analogskala zur Schmerzerfassung wird seit den 1970er Jahren in der Rheumatologie genutzt und als sensitivste Methode zur Schmerzerfassung betrachtet (Huskisson 1974). Dabei entsprach 0 mm keinen Schmerzen und 100 mm stärksten Schmerzen.

Die Patienten erhielten einen standardisierten Bogen mit Entscheidungsfragen (dichotom) zum Vorliegen von bereits bestehenden Erkrankungen und Beschwerden, die mit ja oder nein beantwortet werden sollten. Folgende Komorbiditäten und Symptome wurden erfragt:

- Herzgefäßerkrankung/Herzinfarkt
- Bluthochdruckleiden
- Schlaganfall
- Thrombose/Embolie
- chronische Nierenerkrankungen
- chronische Bronchitis
- Tumorerkrankungen
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Fettstoffwechselstörungen
- Osteoporose
- Schilddrüsenerkrankungen
- Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür/Gastritis
- andere chronische Magen-Darm-Erkrankungen
- Erschöpfbarkeit/Müdigkeit/Kraftlosigkeit
- Wirbelsäulenerkrankungen
- Allergien/Asthma/Heuschnupfen
- gynäkologische oder urologische Erkrankungen
- Augenerkrankungen

Zusätzlich erfasst, jedoch nicht ausgewertet, wurden folgende Instrumente und Daten: Die Patienten wurden gebeten, standardisierte Gesundheitsfragebögen zu beantworten. Diese beinhalten den Health Assessment Questionnaire (Fragebogen zur Gesundheitsbewertung), den Short Form 36 (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (Angst- und Depressionsfragebogen) und das Multidimensional Fatigue Inventory (Fragebogen zu multidimensionaler Fatigue-Erfassung). Hinzu kamen Fragen nach Symptomen des Sicca-Syndroms und der Befindlichkeit. Außerdem wählten die Patienten selbstständig aus 68 schmerzhaften und 66 geschwollenen Gelenken ihre zutreffenden Beschwerden mit Hilfe einer schematisierten Figur. Neben den zur Berechnung des DAS28 notwendigen Gelenken, wurden zusätzlich die DIP, MTP, Interphalangealgelenke der Zehen, die oberen und unteren Sprunggelenke sowie die Akromioclavikular- und die Temporomandibulargelenke dargestellt. Da die Hüftgelenke nicht palpabel sind, wurden sie in der Gelenkschwellungsfigur nicht erfasst.

#### **4.2.4 Standardisierter ärztlicher Anamnese- und Untersuchungsbogen**

Der Arzt füllte einen standardisierten Anamnese- und Untersuchungsbogen aus. Es wurden die schmerzhaften und geschwollenen Gelenke aus den o.g. Figuren notiert und vom Arzt neben dem zeitlichen Verlauf der Beschwerden, der Morgensteifigkeit, Fragen zur B-Symptomatik, einer NSAR/Coxib-Einnahme, des Raucherstatus, der Familienanamnese rheumatologischer Erkrankungen folgende Erkrankungen und Symptome im Gespräch mit dem Patienten erhoben:

- kardiovaskuläre Erkrankungen
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Sicca-Syndrom

#### **4.2.5 Zusammenführung der Fragebögen und Laborparameter sowie Ergänzungen und Eingruppierung der Komorbiditäten**

Die erfassten Erkrankungen aus den standardisierten Bögen von Arzt und Patient wurden um Komorbiditäten aus der Krankengeschichte bei Krankenhausaufenthalten in der Charité Universitätsmedizin Berlin ergänzt. Daraufhin wurden diese sowie die passenden Laborparameter der Patienten den Subklassifikationen des Charlson Comorbidity Index (CCI) zugeordnet, wie in Tabelle 5 dargestellt. Diese Subklassen bilden die Grundlage

eines etablierten Index zur Berechnung von Krankenhausmortalität, wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben (Charlson et al. 1987; Degroot et al. 2003; Peterson et al. 2012).

Tabelle 5, Zuordnung der erhobenen Komorbiditäten zu den Subklassifikationen von Erkrankungen des Charlson Comorbidity Index (nach Charlson et al. 1987)

Subklassifikationen von Erkrankung nach Charlson	Einbezogene Komorbiditäten oder Laborwerte
Kardiale Erkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen Herzgefäßkrankheit oder Herzinfarkt
Vaskuläre Erkrankungen	Bluthochdruckleiden Thrombose/Embolie Schlaganfall
Nierenerkrankungen	Chronische Nierenerkrankungen, Kreatinin-Erhöhung
Pulmonale Erkrankungen	Chronische Bronchitis
Onkologische/Immunologische Erkrankungen	Tumorerkrankungen
Lebererkrankungen	ASAT, ALAT, GGT erhöht
Gastrointestinal Erkrankungen	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür/ Gastritis Andere chronische Magen-Darm-Erkrankungen
Sonstige Erkrankungen und Symptome	Sicca-Symptomatik Augenerkrankungen Erschöpfbarkeit/Müdigkeit/Kraftlosigkeit Osteoporose Schilddrüsenerkrankungen Wirbelsäulenerkrankungen Allergien, Asthma, Heuschnupfen

*Legende.* ALAT, Aspartataminotransferase; ASAT, Alaninaminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyltranspeptidase.

### **4.3 Datenauswertung und statistische Analyse**

Die Patienten wurden entsprechend der (Verdachts-)Diagnosen des aufnehmenden Rheumatologen in folgende drei Diagnosegruppen unterteilt:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose (NON-RHEU)
- Andere rheumatische oder sonstige Diagnose (NON-RA)

Für die Studie wurden nur Teilnehmer aus der Gruppe RA und NON-RHEU betrachtet. Da sich bei den NON-RHEU Patienten kein Hinweis auf eine rheumatologische Erkrankung ergab, wurden diese, wie in vergleichbaren Studien aus Kapitel 3.3 erwähnt, als Teilnehmer aus der Allgemeinbevölkerung betrachtet. Auch andere rheumatologische Krankheitsbilder, außer der RA, gehen mit einer Gelenksymptomatik einher (Kasper 2005). Dies ist jedoch nicht Gegenstand der Fragestellung dieser Arbeit, weshalb die NON-RA Gruppe aus der Studie ausgeschlossen wurde.

Die Auswertung der Daten erfolgte für die Gruppen RA und NON-RHEU. Die Antworten der Patienten- und Arztfragebögen hinsichtlich der Komorbiditäten wurden zwischen den beiden Gruppen auf Unterschiede getestet. Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich der Beschwerdedauer für den Zeitraum des „window of opportunity“ (sechs bis 24 Wochen) und dem konsekutiven Zeitraum von 24 bis 52 Wochen vorgenommen. Zusätzlich wurde auf Unterschiede bei Komorbiditäten abhängig von Geschlecht, Antikörperstatus und Alter der Patienten getestet.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2013® und IBM SPSS Statistics 24®. Die deskriptive Beschreibung der Daten erfolgte bei kategorialen Werten durch Angabe der relativen und absoluten Häufigkeiten, bei intervallskalierten Werten wie Beschwerdedauer durch Angabe des Mittelwertes ( $M$ ) und der Standardabweichung ( $SD$ ). Zur Beurteilung des Signifikanzniveaus wurde 5 % ( $p = 0,05$ ) festgelegt. Bei kategorialen Werten wurde zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilung der Chi-Quadrat Test ( $\chi^2$ ) und bei erwarteten Häufigkeiten von  $\leq 5$  der exakte Test nach Fisher angewendet. Um Mittelwerte zu vergleichen, wurde nach Prüfung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests bei normalverteilten Werten nach Varianzgleichheit mit Hilfe des Levene Tests geprüft und anschließend der T-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Bei nicht-normalverteilten Werten, wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet und der Median angegeben. Wenn möglich, wurde die Effektstärke passend zu den statistischen Verfahren ermittelt. Auf die Darstellung von Ergebnissen von  $n < 5$  wurde verzichtet.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Charakterisierung der Patientenkohorte**

#### **5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtkohorte**

Von den 208 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren 79,8 % ( $n = 166$ ) weiblich und 20,2 % ( $n = 42$ ) männlich. Das Alter lag im Mittel bei 49,6 Jahren ( $SD = 14,2$  Jahre). Die Frauen waren im Mittel 48,9 Jahre ( $SD = 13,9$  Jahre) und die Männer 52,7 Jahre ( $SD = 15,1$  Jahre) alt.

#### **5.1.2 Charakterisierung der RA und NON-RHEU Kohorte**

##### **5.1.2.1 Alter, Geschlecht, ACPA und RF**

Ausgehend von den (Verdachts-)diagnosen des aufnehmenden Rheumatologen ergaben sich drei Gruppen. Die NON-RA Gruppe ( $n = 94$ ) wurde, wie in Kapitel 4.3 beschrieben, aus der Studie ausgeschlossen. In der NON-RHEU Gruppe waren 142 Teilnehmer. Das mittlere Alter lag bei diesen Patienten bei 49,0 Jahren ( $SD = 14,1$  Jahre). 79,6 % ( $n = 113$ ) der Patienten waren weiblichen und 20,4 % ( $n = 29$ ) waren männlichen Geschlechts. Im Mittel lag der ACPA-Titer (Normwert  $< 20$  U/l) der NON-RHEU-Kohorte bei 19,4 U/l ( $SD = 84,0$  U/l,  $n = 124$ ) und der RF IgM-Wert (Normwert  $< 20$  U/l) bei 10,1 U/l ( $SD = 15,7$  U/l,  $n = 129$ ).

In der RA Gruppe gab es 66 Patienten. Darunter waren 19,7 % ( $n = 13$ ) Männer und 80,3 % ( $n = 53$ ) Frauen. Das mittlere Alter lag bei 50,9 Jahren ( $SD = 14,5$  Jahre). Bei 93,9 % ( $n = 62$ ) Patienten lag ein Punktwert der ACR/EULAR 2010-Kriterien von mehr als 6 Punkten vor. Im Mittel lag der ACPA-Titer der RA Kohorte bei 344,0 U/l ( $SD = 386,5$  U/l,  $n = 63$ ) und der RF IgM-Wert bei 301,1 U/l ( $SD = 965,3$  U/l,  $n = 62$ ). Einen mindestens dreifach erhöhten ACPA-Titer hatten 60,3 % ( $n = 38$ ) Patienten. RF IgM positiv waren 64,5 % ( $n = 40$ ) Patienten. Sowohl ACPA, als auch RF IgM positiv waren 39,3 % ( $n = 24$ ) Patienten.

##### **5.1.2.2 Beschwerdedauer, BMI, Schmerzen, Morgensteifigkeit, DAS28**

Die Beschwerdedauer der RA Patienten ( $M = 38,8$  Wochen,  $SD = 83,6$  Wochen) unterschied sich nicht signifikant von NON-RHEU Patienten ( $M = 47,5$  Wochen,  $SD = 72,9$  Wochen);  $t(206) = -0,739$ ,  $p = 0,064$ ,  $d = 0,103$ . Die Verteilung der Beschwerdedauer zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6, Patienten aus der RA und NON-RHEU Kohorte geordnet nach Beschwerdedauer in Wochen

Beschwerdedauer in Wochen	Anzahl % (n)	
	RA	NON-RHEU
< 6	7,6 (5)	9,2 (13)
6-12	19,7 (13)	14,8 (21)
12-24	31,8 (21)	31,7 (45)
24-52	31,8 (21)	24,6 (35)
52-104	3,0 (2)	7,7 (11)
> 104	61 (4)	12,0 (17)

Legende. n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent.

Es gab keine signifikanten Unterschiede im BMI zwischen RA ( $M = 24,8 \text{ kg/m}^2$ ,  $SD = 3,9 \text{ kg/m}^2$ ) und NON-RHEU Patienten ( $M = 25,4 \text{ kg/m}^2$ ,  $SD = 4,7 \text{ kg/m}^2$ );  $t(168) = -0,704$ ,  $p = 0,482$ ,  $d = 0,101$ .

RA Patienten gaben auf der Schmerzskala ( $M = 58,2 \text{ mm}$ ,  $SD = 26,6 \text{ mm}$ ) signifikant höhere Werte als NON-RHEU Patienten ( $M = 43,4 \text{ mm}$ ,  $SD = 24,7 \text{ mm}$ ) an;  $t(158) = 3,388$ ,  $p = 0,001$ ,  $d = 0,539$ . Auch litten RA Patienten signifikant länger unter Morgensteifigkeit ( $M = 62,2 \text{ min}$ ,  $SD = 64,1 \text{ min}$ ) als NON-RHEU Patienten ( $M = 34,6 \text{ min}$ ,  $SD = 52,1 \text{ min}$ ). Es ergaben sich jeweils mittlere Effektstärken;  $t(98) = 2,937$ ,  $p = 0,004$ ,  $d = 0,593$ . 49,2 % ( $n = 30$ ) der RA Patienten hatten eine Morgensteifigkeit von mindestens 60 min. Im Gegensatz dazu gaben 27,5 % ( $n = 36$ ) der NON-RHEU Patienten an, über diesen Zeitraum an Morgensteifigkeit zu leiden. Es zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied mit großem Effekt;  $\chi^2(1, N = 192) = 8,687$ ,  $p = 0,003$ ,  $\Phi = 0,6270$ ,  $OR = 2,6$ .

Der DAS28-Wert mit CRP als Entzündungsparameter wurde zur Bewertung der Krankheitsaktivität berechnet. Signifikant mehr RA Patienten wiesen eine höhere Krankheitsaktivität als NON-RHEU Patienten (DAS28 > 5,1) auf, während signifikant mehr NON-RHEU Patienten einen DAS28 < 2,6 hatten, wie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7, Vergleich der Krankheitsaktivität nach dem DAS28 zwischen RA und NON-RHEU Patienten

	DAS28 > 5,1	3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	2,6 ≤ DAS28 < 3,2	DAS28 < 2,6
RA in % (n)	16,9 (11)	53,8 (35)	18,5 (12)	10,8 (7)
NON-RHEU in % (n)	0,0 (0)	19,7 (25)	21,3 (27)	59,1 (75)
$\chi^2(1, N = 192)$	22,798	23,354	0,208	40,969
$p$	0,000	0,000	0,648	0,000
$\Phi$	0,3446	0,3488	0,0330	0,4620
OR	-	4,8	0,8	0,1

*Legende.* DAS28, Disease activity score ermittelt an 28 Gelenken; *n*, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent.

*Anmerkung.* DAS28 > 5,1, hohe Krankheitsaktivität; 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1, moderate Krankheitsaktivität 2,6 ≤ DAS28 < 3,2, niedrige Krankheitsaktivität; DAS28 < 2,6, Remission.

## **5.2 Komorbiditäten nach Subkategorien des CCI**

Nachfolgend werden die Ergebnisse und Subgruppenanalysen der Komorbiditäten dargestellt. Es erfolgte, wie in Kapitel 4.2.5 und Tabelle 5 erläutert, die Zuordnung der Ergebnisse von Arzt- und Patientenfragebogen zu den Subkategorien des CCI. Auf Grund der teilweise geringen Antwortquote und folglich eingeschränkter statistischer Möglichkeiten, werden nur Ergebnisse für  $n \geq 5$  vorgestellt. Zusätzlich erfolgte eine Unterscheidung nach Symptombdauer, Geschlecht, Antikörperstatus und Alter der Patienten.

### **5.2.1 Kardiale Erkrankungen**

Die Items „kardiovaskuläre Erkrankungen“ des Arztfragebogens und „Herzgefäßerkrankung/Herzinfarkt“ des Patientenfragebogens repräsentieren die Subkategorie kardialer Erkrankungen. Es ergaben sich bei getrennter Betrachtung zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, nachdem die Gruppen abhängig von der Dauer der Gelenkbeschwerden in zwei Subgruppen (Symptome zwischen sechs und 24 Wochen und Symptome zwischen 24 und 52 Wochen) unterteilt wurden. Wurden beide Items der kardialen Komorbiditäten gemeinsam ausgewertet, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zusammen.

## 5.2.2 Vaskuläre Erkrankungen

Zur Subkategorie vaskulärer Erkrankungen wurden aus dem Patientenfragebogen die Items „Bluthochdruckleiden“, „Schlaganfall“ und „Thrombose/Embolie“ zugeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Für die Items Schlaganfall und Thrombose konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen RA und NON-RHEU Patienten gefunden werden. Allerdings ergaben sich beim Item „Bluthochdruckleiden“, dass signifikant mehr RA Patienten bereits an Bluthochdruck erkrankt waren als NON-RHEU Patienten.

### 5.2.2.1 Subgruppenanalyse vaskulärer Erkrankungen

Für Patienten mit einer Dauer der Gelenkschmerzen zwischen sechs und 52 Wochen konnte eine Tendenz mit kleiner Effektstärke festgestellt werden;  $\chi^2(1, N = 116) = 3,750$ ,  $p = 0,053$ ,  $\Phi = 0,180$ ,  $OR = 2,2$ . 47,2 % ( $n = 17$ ) aus der RA und 28,8 % ( $n = 23$ ) aus der NON-RHEU Gruppe waren bereits an Bluthochdruck erkrankt. Bezogen auf weibliche Patienten fiel innerhalb des ersten Jahres der Gelenkbeschwerden auf, dass signifikant mehr RA Patientinnen (48,3 %,  $n = 14$ ) an Bluthochdruck erkrankt waren als NON-RHEU Patientinnen (27,9 %,  $n = 17$ ), was ebenfalls einem kleinen Effekt entspricht;  $\chi^2(1, N = 90) = 4,030$ ,  $p = 0,045$ ,  $\Phi = 0,212$ ,  $OR = 2,4$ .

Innerhalb dieses Zeitraums waren ebenfalls signifikant mehr RA Patienten mit einem mindestens dreifach erhöhten ACPA-Titer sowie positivem RF IgM (63,6 %,  $n = 7$ ) schon an Bluthochdruck erkrankt, als NON-RHEU Patienten (28,8 %,  $n = 23$ );  $p = 0,036$ ,  $OR = 4,3$ . Für weibliche Patienten mit einem positiven RF IgM (50,0 %,  $n = 9$ ) ergab sich ebenfalls ein signifikant häufigeres Vorkommen von Bluthochdruck als bei NON-RHEU Patientinnen, was einem kleinen Effekt entspricht (26,1 %,  $n = 23$ );  $\chi^2(1, N = 106) = 4,038$ ,  $p = 0,044$ ,  $\Phi = 0,196$ ,  $OR = 2,8$ .

Ausgehend von den Items Bluthochdruckleiden, Schlaganfall und Thrombose/Embolie, wurde zusammenfassend für die Subkategorie vaskuläre Erkrankungen des CCI festgestellt, dass signifikant mehr RA Patienten an vaskulären Komorbiditäten erkrankt waren, als NON-RHEU Patienten (siehe Tabelle 8).

RA Patienten mit einem positiven RF IgM (52,2 %,  $n = 12$ ) waren signifikant häufiger bereits an einer vaskulären Komorbidität erkrankt als NON-RHEU Patienten (30,7 %,  $n = 35$ );  $\chi^2(1, N = 137) = 3,915$ ,  $p = 0,048$ ,  $\Phi = 0,169$ ,  $OR = 2,5$ . Weiterhin signifikant war, dass innerhalb der ersten sechs bis 52 Wochen nach Symptombeginn weibliche RA Patienten (53,3 %,  $n = 16$ ) häufiger eine vaskuläre Komorbidität aufwiesen, als NON-

RHEU Patientinnen (31,3 %,  $n = 20$ );  $\chi^2(1, N = 94) = 4,215$ ,  $p = 0,040$ ,  $\Phi = 0,212$ ,  $OR = 2,5$ . Patienten über 50 Jahre litten innerhalb dieses Beschwerdezeitraums signifikant häufiger an vaskulären Komorbiditäten. Hiervon waren 70,8 % ( $n = 17$ ) der RA Patienten über 50 Jahre, im Vergleich zu 42,5 % ( $n = 17$ ) der NON-RHEU Patienten über 50 Jahre betroffen;  $\chi^2(1, N = 64) = 4,836$ ,  $p = 0,028$ ,  $\Phi = 0,275$ ,  $OR = 3,3$ . Die Effektstärken dieser Ergebnisse sind allesamt klein.

Tabelle 8, Häufigkeitsangaben zu Bluthochdruck, kardialen und vaskulären Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer

Symptombdauer		Bluthochdruck	Subkategorie kardiale Erkrankungen	Subkategorie vaskuläre Erkrankungen
6 bis 24 Wochen	RA in % ( $n$ )	52,5 (12)	21,7 (5)	54,2 (13)
	NON-RHEU in % ( $n$ )	31,5 (17)	15,7 (8)	33,3 (18)
	$\chi^2$	(1, $N = 77$ ) = 2,942	-	(1, $N = 78$ ) = 3,011
	$p$	0,076	0,526	0,083
	$\Phi$	0,195	-	0,196
	$OR$	2,4	1,5	2,4
	24 bis 52 Wochen	RA in % ( $n$ )	38,5 (5)	8,3 (1)
NON-RHEU in % ( $n$ )		23,1 (6)	11,1 (3)	29,6 (8)
$p$		0,453	-	0,494
$OR$		2,1	-	1,8
Gesamt	RA in % ( $n$ )	45,2 (19)	17,5 (7)	47,7 (21)
	NON-RHEU in % ( $n$ )	28,3 (32)	11,6 (13)	30,7 (35)
	$\chi^2$	(1, $N = 155$ ) = 3,970	-	(1, $N = 158$ ) = 4,022
	$p$	0,046	0,344	0,045
	$\Phi$	0,160	-	0,160
	$OR$	2,1	1,6	2,1

Legende.  $n$ , Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose;  $OR$ , odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe für  $n < 5$  oder bei Signifikanztest nach exakten Test nach Fisher.

### 5.2.3 Nierenerkrankungen

Der Subkategorie Nierenerkrankungen wurde aus dem Patientenfragebogen das Item „chronische Nierenerkrankungen“ zugeschrieben. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen RA Patienten und der NON-RHEU Gruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

#### 5.2.3.1 Subgruppenanalyse chronischer Niereninsuffizienz anhand der GFR

Mit Hilfe des Serum-Kreatinin-Wertes wurde die GFR nach Mayo berechnet. Tabelle 9 stellt das jeweilige Stadium der chronischen Niereninsuffizienz dar.

Die GFR nach Mayo in der RA Gruppe ( $M = 86,7$  ml/min/1,73,  $SD = 19,9$  ml/min/1,73) war nicht signifikant niedriger als in der NON-RHEU Gruppe ( $M = 93,7$  ml/min/1,73,  $SD = 23,9$  ml/min/1,73);  $t(137) = 1,586$ ,  $p = 0,115$ ,  $d = 0,318$ . Für RA Patienten mit einem erhöhten CRP ( $> 0,5$  mg/dl) betrug die GFR nach Mayo  $M = 87,5$  ml/min/1,73,  $SD = 21,1$  ml/min/1,73, während in der NON-RHEU-Gruppe mit erhöhtem CRP  $M = 90,0$  ml/min/1,73,  $SD = 14,5$  ml/min/1,73 war;  $t(30) = -0,368$ ,  $p = 0,715$ ,  $d = 0,172$ . Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Für RA Patienten, die RF IgM positiv, oder einen mindestens dreifach erhöhten ACPA-Titer aufwiesen ( $M = 87,1$  ml/min/1,73,  $SD = 19,3$  ml/min/1,73) ergab sich keine signifikant schlechtere Nierenfunktion, als bei den NON-RHEU Patienten ( $M = 93,7$  ml/min/1,73,  $SD = 23,9$  ml/min/1,73);  $t(127) = -1,325$ ,  $p = 0,187$ ,  $d = 0,304$ .

Tabelle 9, Zuordnung der GFR von RA und NON-RHEU Patienten zu den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium der chronischen Niereninsuffizienz	Anzahl % (n)	
	RA	NON-RHEU
Stadium 1 (GFR > 90)	52,6 (20)	61,4 (62)
Stadium 2 (GFR 60 – 90)	34,2 (13)	30,7 (31)
Stadium 3 (GFR 30 – 60)	13,2 (5)	5,9 (6)
Stadium 4 (GFR 15 – 30)	0,0 (0)	2,0 (2)
Stadium 5 (GFR < 15)	0,0 (0)	0,0 (0)

Legende. GFR, Glomeruläre Filtrationsrate nach Mayo in ml/min/1,73; n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent.

## 5.2.4 Pulmonale Erkrankungen

Bezüglich pulmonaler Erkrankungen konnte aus dem Patientenfragebogen das Item „chronische Bronchitis“ zwischen RA und NON-RHEU Patienten ausgewertet werden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten zwischen den beiden Gruppen, wie Tabelle 10 zeigt.

## 5.2.5 Onkologische/Immunologische Erkrankungen

Aus dem Patientenfragebogen entspricht das Item „Tumorerkrankungen“ der Subkategorie onkologische/immunologische Erkrankungen des CCI. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wie in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10, Häufigkeitsangaben zu chronischen Nierenerkrankungen, chronischer Bronchitis und Tumorerkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten

	Chronische Nieren- erkrankungen	Chronische Bronchitis	Tumorerkrankungen
RA in % ( <i>n</i> )	0,0 (0)	13,2 (5)	12,8 (5)
NON-RHEU in % ( <i>n</i> )	5,5 (6)	4,7 (5)	8,2 (9)
<i>p</i>	0,337	0,129	0,523
OR	-	3,1	1,7

*Legende.* *n*, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe möglich.

## 5.2.6 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen

### 5.2.6.1 Gastrointestinale Erkrankungen

Die Items „chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ aus dem Arztfragebogen und „Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür/Gastritis“ sowie „andere chronische Magen-Darm-Erkrankungen“ aus dem Patientenfragebogen wurden unter der Subkategorie gastrointestinale Erkrankungen ausgewertet. Es konnten, wie Tabelle 11 zeigt, keine signifikanten Unterschiede zwischen der RA und NON-RHEU Gruppe gefunden werden.

Tabelle 11, Häufigkeitsangaben zu gastrointestinalen Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer

Symptombdauer		Magen- oder Zwölffingerdarm- geschwür	Subkategorie gastrointestinale Erkrankungen
6 bis 24 Wochen	RA in % (n)	22,7 (5)	18,8 (6)
	NON-RHEU in % (n)	18,4 (9)	16,1 (10)
	$\chi^2$	-	(1, N = 94) = 0,103
	$p$	0,750	0,749
	$\Phi$	-	0,033
	OR	1,3	1,2
	Gesamt	RA in % (n)	15,4 (6)
NON-RHEU in % (n)		13,9 (14)	12,2 (16)
$\chi^2$		(1, N = 140) = 0,143	(1, N = 194) = 0,049
$p$		0,705	0,824
$\Phi$		0,032	0,016
OR		1,1	0,9

Legende. n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe für  $n < 5$  oder bei Signifikanztest nach exakten Test nach Fisher.

### 5.2.6.2 Lebererkrankungen

Zur Beurteilung der Subkategorie Lebererkrankungen wurden die Laborparameter ASAT, ALAT und GGT bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen ausgewertet, wie Tabelle 12 zeigt. Es ergaben sich nur für die ASAT signifikante Unterschiede, die innerhalb der Normalwertgrenzen lagen.

Tabelle 12, Vergleich der Mediane der ALAT, ASAT und GGT bezogen auf die Symptombdauer von RA und NON-RHEU Patienten

Symptombdauer		ALAT in U/l	ASAT in U/l	GGT in U/l
6 bis 24 Wochen	RA, Median in U/l (n)	21 (32)	24 (31)	18 (31)
	NON-RHEU, Median in U/l (n)	20 (61)	24 (60)	18 (62)
	Z	-0,947	-1,003	-0,082
	p	0,324	0,316	0,935
	r	-0,098	-0,105	-0,009
24 bis 52 Wochen	RA, Median in U/l (n)	18 (21)	20,5 (20)	15 (21)
	NON-RHEU, Median in U/l (n)	18 (28)	24,5 (28)	17,5 (28)
	Z	-0,769	-3,178	-1,083
	p	0,442	0,001	0,279
	r	-0,110	-0,459	0,155
Gesamt	RA, Median in U/l (n)	20 (64)	22 (62)	16 (63)
	NON-RHEU, Median in U/l (n)	20 (125)	24 (126)	18 (125)
	Z	-0,769	-2,109	-0,738
	p	0,442	0,035	0,461
	r	-0,056	-0,154	-0,054

Legende. ALAT, Alaninaminotransferase; ASAT, Aspartataminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; RA, Rheumatoide Arthritis; U/l, Units pro Liter.

### 5.2.7 Sonstige Erkrankungen und Symptome

Für die Items „Osteoporose“ und „Schilddrüsenerkrankung“ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen RA und NON-RHEU bezüglich der Häufigkeit des Auftretens gefunden werden, wie in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13, Häufigkeitsangaben zu Osteoporose und Schilddrüsenerkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer

Symptombdauer		Osteoporose	Schilddrüsenerkrankungen
6 bis 24 Wochen	RA in % (n)	19,0 (4)	30,0 (6)
	NON-RHEU in % (n)	4,2 (2)	25,5 (13)
	$\chi^2$	-	-
	$p$	-	0,699
	$\Phi$	-	-
	OR	-	1,3
24 bis 52 Wochen	RA in % (n)	7,7 (1)	26,7 (4)
	NON-RHEU in % (n)	8,3 (2)	29,6 (8)
	$\chi^2$	-	-
	$p$	-	-
	$\Phi$	-	-
	OR	-	-
Gesamt	RA in % (n)	12,8 (5)	31,7 (13)
	NON-RHEU in % (n)	6,6 (7)	30,7 (35)
	$\chi^2$	-	(1, N = 155) = 0,014
	$p$	0,306	0,905
	$\Phi$	-	0,010
	OR	2,0	1,0

*Legende.* n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe für  $n < 5$  oder bei Signifikanztest nach exakten Test nach Fisher.

Zu den extraartikulären Manifestationen der RA gehört das Sicca-Syndrom, welches im Arztfragebogen explizit erhoben wurde. Signifikante Unterschiede im Auftreten zwischen RA und NON-RHEU Patienten konnten nicht gefunden werden. „Augenerkrankungen“, die im Patientenfragebogen erhoben wurden, waren ebenfalls nicht signifikant häufiger. Gleiches galt für „Erschöpfbarkeit/Müdigkeit/Kraftlosigkeit“ aus dem Patientenfragebogen. Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 14, Häufigkeitsangaben zu sonstigen Symptomen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer (I)

Symptombdauer		Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, Kraft- losigkeit	Sicca-Syndrom	Augen- erkrankungen
6 bis 24 Wochen	RA in % (n)	47,6 (10)	26,7 (4)	23,8 (5)
	NON-RHEU in % (n)	57,1 (28)	24,4 (10)	22,0 (11)
	$\chi^2$	(1, N = 70) = 0,537	-	-
	p	0,464	-	1,000
	$\Phi$	0,088	-	-
	OR	0,7	-	1,1
24 bis 52 Wochen	RA in % (n)	41,7 (5)	30,0 (3)	8,3 (1)
	NON-RHEU in % (n)	44,0 (11)	33,3 (8)	12,0 (3)
	$\chi^2$	(1, N = 37) = 0,018	-	-
	p	0,893	-	-
	$\Phi$	0,022	-	-
	OR	0,9	-	-
Gesamt	RA in % (n)	50,0 (19)	22,6 (7)	15,8 (6)
	NON-RHEU in % (n)	54,7 (58)	24,7 (23)	15,7 (17)
	$\chi^2$	(1, N = 144) = 0,250	(1, N = 124) = 0,059	(1, N = 146) = 0,000
	p	0,617	0,809	0,994
	$\Phi$	0,042	0,022	0,000
	OR	0,8	0,9	1,0

*Legende.* n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe für n < 5 oder bei Signifikanztest nach exakten Test nach Fisher.

Aus dem Patientenfragebogen wurden die folgenden Erkrankungen ebenfalls ausgewertet: „Wirbelsäulenerkrankungen“ und „Allergien, Asthma, Heuschnupfen“. Wie Tabelle 15 zeigt, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15, Häufigkeitsangaben zu sonstigen Erkrankungen von RA und NON-RHEU Patienten bezogen auf die Symptombdauer (II)

Symptombdauer		Wirbelsäulenerkrankungen	Allergien, Asthma, Heuschnupfen
6 bis 24 Wochen	RA in % (n)	36,4 (8)	36,4 (8)
	NON-RHEU in % (n)	37,5 (18)	40,0 (20)
	$\chi^2$	(1, N = 70) = 0,008	
	$p$	0,927	0,771
	$\Phi$	0,011	0,034
	OR	1,0	0,9
24 bis 52 Wochen	RA in % (n)	18,2 (2)	53,8 (7)
	NON-RHEU in % (n)	32,0 (8)	50,0 (14)
	$\chi^2$	-	(1, N = 41) = 0,053
	$p$	-	0,819
	$\Phi$	-	0,034
	OR	-	1,2
Gesamt	RA in % (n)	33,3 (13)	43,9 (18)
	NON-RHEU in % (n)	34,6 (37)	42,9 (48)
	$\chi^2$	(1, N = 146) = 0,020	
	$p$	0,888	0,595
	$\Phi$	0,012	0,009
	OR	0,9	1,0

Legende. n, Anzahl; NON-RHEU, keine gesicherte rheumatische oder sonstige Diagnose; OR, odds ratio; RA, Rheumatoide Arthritis; %, Prozent; -, keine Angabe für  $n < 5$  oder bei Signifikanztest nach exakten Test nach Fisher.

## **6. Diskussion**

Ziel der Arbeit war es, Patienten in einem frühen Stadium der RA mit Patienten ohne Hinweise für rheumatologische Erkrankungen in Hinblick auf Komorbiditäten zum Diagnosezeitpunkt zu untersuchen und in Kontext mit der aktuellen Studienlage zu screenende Komorbiditäten herauszufiltern. Hervorzuheben ist, dass auch die Erfassung von nicht apparenten Komorbiditäten zum RA Diagnosezeitpunkt nicht zu vernachlässigen ist. Eine weitere Beobachtung dieser Komorbiditäten spielt eine wichtige Rolle in der weiteren Erforschung von Komorbiditäten bei RA. Die spiegelt sich bereits in der Einteilung von Komorbiditäten von Michaud und Wolfe 2007 (siehe Kapitel 3.2.1) wider.

Das Patientenkollektiv entspricht dem anderer Studien früher Arthritispatienten, mit einem Frauen-Anteil von 79,8 % und einem mittleren Alter von 49,6 Jahren sowie der Erfassung der Komorbiditäten mit Hilfe von Fragebögen, ergänzt durch Informationen aus der elektronischen Krankenakte (Kroot et al. 2001; Kapetanovic et al. 2010; Tiippana-Kinnunen et al. 2013; Norton et al. 2013; Innala et al. 2016). Patienten mit früher RA wiesen erwartungsgemäß signifikant höhere Werte auf der Schmerzskala, eine signifikant längere Morgensteifigkeit und signifikant häufiger eine hohe Krankheitsaktivität auf, als NON-RHEU Patienten. Dies ergibt sich aus dem Kollektiv neu diagnostizierter und therapie-naiver RA Patienten mit offenbar hoher Entzündungsaktivität und unterstreicht den hohen Leidensdruck.

### **6.1 Hauptergebnisse**

Im Gegensatz zu anderen Studien wurde eine Auswertung der Daten beruhend auf der Beschwerdedauer der Patienten vorgenommen. Die Ergebnisse zu den einzelnen Subkategorien von Komorbiditäten werden im Folgenden dargelegt und kritisch mit der bisherigen Studienlage in Kontext gebracht. Dabei stellt Tabelle 16 die Ergebnisse dieser Arbeit den gegenwärtigen Daten gegenüber und dient als Grundlage für die Diskussion der Komorbiditäten und Beantwortung der Leitfragen. Für die klinische Praxis bedeutet die Zusammenführung der hier präsentierten Ergebnisse gemeinsam mit der aktuellen Forschung, dass es in unserem Kollektiv bis auf eine erhöhte Neigung zu Bluthochdruck, keine andere hier untersuchte Komorbidität gibt, die häufiger als in der Normalbevölkerung bei frühen RA Patienten auftritt.

Screeninguntersuchungen in der Frühphase der RA auf kardiovaskuläre, nicht-kardiale vaskuläre Erkrankungen sowie deren Risikofaktoren und Lungengerüstveränderungen

scheinen daher zumindest nach unseren Daten nicht notwendig. Eine Überprüfung der Nierenfunktion wird in aller Regel ohnehin vor Therapieeinleitung durchgeführt. Auch ergibt sich aus der untersuchten Kohorte, im Gegensatz zu anderen Studien, kein Hinweis für ein häufigeres Vorkommen von Fatigue.

Tabelle 16, Übersicht der Ergebnisse von frühen RA im Vergleich zu NON-RHEU Patienten der Früharthritissprechstunde der Charité in Gegenüberstellung zur aktuellen Studienlage über Komorbiditäten und deren Auftreten bei RA Patienten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung

Komorbidität	Häufigkeiten bei RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung		Komorbidität	Häufigkeiten bei RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung	
	Früh-arthritissprechstunde Charité	Aktuelle Studienlage		Früh-arthritissprechstunde Charité	Aktuelle Studienlage
Ischämische Herzerkrankungen	=	=/↗	Atopie	=	↗/=
Bluthochdruck	↑	↑/=	Osteoporose	=	↗
Schlaganfall	=	↗	Schilddrüsenerkrankungen	=	↗/=
Venöse Thrombosen	=	↗	Magen-Darm-Erkrankungen	=	=
Arterielle Thrombosen	=	↗	Tumorerkrankungen	=	↗
Lungenarterien-embolien	=	↗	Fatigue	=	↑
Nierenerkrankungen	=	↗	Augenerkrankungen	=	=
Lungenerkrankungen allgemein	=	↗	Sicca-Syndrom	=	↗
COPD	=	↑*/↗	Halswirbelsäulenerkrankungen	=	↗

*Legende.* COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NON-RHEU, Patienten ohne Hinweise für rheumatologische oder sonstige Diagnosen; RA, Rheumatoide Arthritis; ↑, die aktuelle Studienlage spricht für ein häufigeres Auftreten der Komorbidität bei frühen RA Patienten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung; ↗, die aktuelle Studienlage spricht für ein häufigeres Auftreten der Komorbidität im Verlauf der RA Erkrankung, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung; =, die aktuelle Studienlage spricht gegen Unterschiede im Auftreten der Komorbidität im Vergleich von RA Patienten zur Allgemeinbevölkerung; /, die aktuelle Studienlage ist uneinheitlich; \*, gilt nur für seropositive RA Patienten.

## **6.2 Kardiale Erkrankungen**

Die Daten der Früharthritissprechstunde der Charité ergaben für kardiale Erkrankungen, in der die Items „Herzgefäßerkrankungen/Herzinfarkt“ und „kardiovaskuläre Erkrankungen“ der Fragebögen zusammengefasst wurden, keine signifikanten Unterschiede.

Im Gegensatz dazu steht die Auswertung des Rochester Epidemiology Projects von 2005. Dieses zeigte, dass es bei RA Patienten schon zwei Jahre vor Diagnosestellung häufiger zu Herzinfarkten kam und im Verlauf der Erkrankung das kardiovaskuläre Risiko verglichen mit Nicht-RA Patienten deutlich zunahm (Maradit-Kremers et al. 2005). Hinzu kam, dass RA Patienten seltener Angina pectoris Beschwerden angaben und stumme Infarkte schon vor Diagnose der RA häufiger aufgetreten waren (Maradit-Kremers et al. 2005). Diese Studienpopulation entstand im Gegensatz zur Früharthritissprechstunde nach einer retrospektiven Analyse auf die erstmalige Erfüllung von mindestens vier ACR 1987 Kriterien, sodass keine Angaben über die Symptombdauer vorlagen und von einem längeren Beschwerdezeitraum ausgegangen werden muss. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose war 58 Jahre und lag damit fast neun Jahre über dem mittleren Alter der Früharthritissprechstunde der Charité. Ein ebenfalls leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, ergab sich bei der Auswertung bestehender Erkrankungen finnischer RA Patienten zum Diagnosezeitpunkt der RA. Auch hier liegen keine Daten über die Beschwerdedauer vor (Kerola et al. 2013). Im Gegensatz zu diesen beiden Studien, waren bei einer schwedischen Früharthritissprechstunde, mit einer mittleren Dauer von RA-typischen Symptomen von 6,3 Monaten und einem mittleren Alter von 51 Jahren, keine Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten ischämischer Herzerkrankungen vor Diagnose nachweisbar (Holmqvist et al. 2009). Alter und Beschwerdedauer von Patienten dieser Studie lassen sich mit den Daten der Früharthritissprechstunde der Charité vergleichen. Bei den Fragebögen der Früharthritissprechstunde wurden Angaben über den zeitlichen Abstand zwischen Symptombeginn der RA und kardialen Vorerkrankungen nicht erfasst. Die meisten Patienten hatten jedoch innerhalb des ersten Jahres nach Einsetzen der RA Symptomatik einen Termin in der Früharthritissprechstunde. Daher ist anzunehmen, dass etwaige kardiale Vorerkrankungen auch vor Beginn der Gelenkschmerzen bestanden. Kerola et al. postulierten 2013, dass ein zügiges Auftreten zusätzlicher Erkrankungen nach Symptombeginn nicht auszuschließen ist. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass kardiovaskuläre Erkrankungen um den Diagnosezeitpunkt in der Kohorte der Früharthritissprechstunde nicht häufiger auftreten, was mit den bisherigen Erkenntnissen

auf Grund der frühzeitigen Diagnosestellung und einem erst nach Symptomatik steigenden Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen übereinstimmt. Eine zeitnahe Terminvergabe, beispielsweise im Rahmen der Früharthritissprechstunde, kann bei früher Diagnosestellung und Therapieeinleitung ein schnelles Voranschreiten der kardiovaskulären Erkrankungen nach Symptombeginn mutmaßlich verhindern.

### **6.3 Vaskuläre Erkrankungen**

Nach Zusammenführung der Items für vaskuläre Erkrankungen der Fragebögen ergab sich, dass signifikant mehr RA Patienten bereits an „Bluthochdruck“ oder „Schlaganfall“ oder „Thrombose/Embolie“ erkrankt waren, als NON-RHEU Patienten. In der Subgruppenanalyse zeigte sich dies auch für RF IgM positive Patienten, Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren und unabhängig vom RF Status für weibliche Patienten mit RA-typischen Symptomen von unter einem Jahr. Die signifikanten Ergebnisse wurden jedoch durch die überproportional hohe Anzahl von Bluthochdruckpatienten beeinflusst, weshalb das Ergebnis nicht repräsentativ für alle vaskulären Erkrankungen ist.

Für Schlaganfall und Thrombose/Embolie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bacani et al. 2012, die in einer Vergleichsstudie im Verlauf der RA ein erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie fanden. Signifikante Unterschiede für nicht-kardiale vaskuläre Erkrankungen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie, Schlaganfall oder periphere arterielle Thrombosen) von RA Patienten vor Diagnose im Vergleich zu Nicht-RA Patienten ergaben sich nicht (Bacani et al. 2012).

Auch einer Meta-Analyse zufolge unterschied sich das Apoplex-Risiko selbst bei Patienten mit etablierter RA nicht signifikant von der Allgemeinbevölkerung (Levy et al. 2008). Andererseits zeigten die Ergebnissen von Wolfe et al. 2003, dass es ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle bei etablierten RA Patienten im Verlauf der Erkrankung gab. Allerdings konnte in dieser Studie kein Unterschied zur gesunden Vergleichsgruppe in Bezug auf stattgehabte cerebrovaskuläre Erkrankungen bis zum Zeitpunkt der ersten Befragung der RA Patienten nachgewiesen werden (Wolfe et al. 2003). Es handelte sich in dieser Studienpopulation um Patienten mit bekannter RA. Eine Angabe über die Zeitdauer von Symptombeginn, Erstdiagnose der RA und Erhebung des ersten Fragebogens gab es nicht. Es wurde spekuliert, ob nicht der häufig fatale Verlauf eines Schlaganfalls, dazu geführt hat, dass Patienten mit einem Schlaganfall in der

Vergangenheit oder um den Zeitpunkt des Beginns einer RA in der Kohorte unterrepräsentiert waren (Wolfe et al. 2003). Untermauert werden kann dies durch die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 2008, die eine um 52 % erhöhte Sterblichkeit von RA Patienten bei cerebrovaskulären Erkrankungen ergab (Aviña - Zubieta et al. 2008). Die Ergebnisse der Früharthritissprechstunde der Charité sprechen ebenfalls gegen ein erhöhtes Risiko von Schlaganfällen und Thrombosen/Embolien vor RA-Diagnose. Ungewiss bleibt, ob potentielle RA Patienten auf Grund eines vorangegangenen Schlaganfalls, unverhältnismäßig selten in Früharthritis-Kohorten aufgenommen werden.

Die Angaben über das Vorliegen von Bluthochdruck der Früharthritispatienten der Charité zeigten signifikante Unterschiede. Signifikant mehr RA Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt bereits an Bluthochdruck erkrankt. Dies galt auch für alle RA Patienten innerhalb des ersten Jahres mit RA typischen Symptomen, die über 50 Jahre alt waren, genauso wie für weibliche Patienten und auch für Patienten, die RF IgM positiv und ebenfalls einen mindestens dreifachen erhöhten ACPA-Titer hatten. Weibliche RA Patienten innerhalb des ersten Jahres und einem positiven RF IgM waren ebenfalls signifikant häufiger betroffen. In der Auswertung einer französischen Früharthritissprechstunde mit einem mittleren Alter von 48,2 Jahren und einem Beschwerdezeitraum von 14,2 Woche waren ebenfalls mehr frühe RA Patienten bereits an Bluthochdruck erkrankt (Gherghe et al. 2015). Auffällig war die zunehmende Zahl hypertensiver weiblicher Probanden über 45 Jahren im Vergleich zur französischen Gesamtbevölkerung (Gherghe et al. 2015). In den schon in Kapitel 6.2 beschriebenen Studien von Holmqvist et al. 2009 und Maradit-Kremers et al. 2005 sowie der Meta-Analyse von Boyer et al. 2011 waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von arterieller Hypertonie beobachtet worden. Eine Auswertung bezüglich Geschlecht und Antikörperstatus wurde in diesen Studien jedoch nicht vorgenommen. Da fast 80 % der Probanden aus der Früharthritissprechstunde der Charité Frauen waren, lässt sich auf Grund der kleinen Stichprobe keine Aussage zu den männlichen Teilnehmern machen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Gherghe et al. 2015 scheinen Frauen, insbesondere mit auffälligen RF IgM oder ACPA-Titern, vor klinischem Beginn einer RA bereits häufiger an Bluthochdruck erkrankt zu sein.

Schlussfolgernd ergibt sich, dass die Entwicklung nicht-kardialer vaskulärer Erkrankungen erst im Verlauf erhöht zu sein scheint. Ausgenommen sind Frauen mit

auffälligem Antikörperstatus, die häufiger schon vor RA Diagnose bereits an Bluthochdruck erkrankt waren.

#### **6.4 Nierenerkrankungen**

Nierenerkrankungen bestanden nicht signifikant häufiger und es zeigten sich keine in der GFR nach Mayo bei RA Patienten verglichen mit NON-RHEU Patienten

Bekannt ist, dass RA Patienten im Verlauf der Erkrankung, auch unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren chronische Nierenerkrankungen, aber auch Glomerulonephritiden, häufiger entwickeln, als Patienten ohne RA (Chiu et al. 2015). Gleichzeitig ist eine abnehmende GFR mit dem Auftreten kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Van Sijl et al. 2012). Bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten wurde eine signifikant raschere Abnahme der GFR verzeichnet (Kochi et al. 2016). Darauf aufbauend lassen sich die Ergebnisse der Früharthritis-Kohorte einordnen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wenn Patienten mit erhöhten CRP Werten, der RA und NON-RHEU Gruppe verglichen wurden.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer Studie früher RA Patienten in Olmsted County, Minnesota, die verglichen mit der einer gesunden Vergleichsgruppe um den Diagnosezeitpunkt sogar eine signifikant höhere GFR aufwiesen (Hickson et al. 2014). Auch eine weitere prospektive Studie früher RA Patienten konnten kein erhöhtes Vorkommen chronischer Nierenerkrankungen aufzeigen (Koseki et al. 2001). Angaben über den Antikörperstatus oder die Entzündungsaktivität wurden nicht gemacht. Weitere vergleichende Studien zur Nierenfunktion von frühen RA Patienten und einer gesunden Vergleichsgruppe fehlen leider. Es ist anzunehmen, dass die häufigere Einnahme von NSAR bei Patienten mit Gelenksbeschwerden, was ebenfalls zu einer reduzierten GFR führt (Moore et al. 2005). Dies wurde in dieser Arbeit allerdings nicht analysiert. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Dringlichkeit weiterer Studien sowie eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion in der klinischen Praxis.

#### **6.5 Lungenerkrankungen und Atopie**

##### **6.5.1 Chronische Bronchitis**

Ein signifikant häufigeres Vorkommen von chronischer Bronchitis von frühen RA Patienten im Vergleich zu NON-RHEU Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Die Anzahl seropositiver Patienten mit chronischer Bronchitis war zu klein, um sie mit Patienten ohne RA zu vergleichen.

Dass Raucher ein höheres Risiko für die Entwicklung einer seropositiven RA haben, gilt als sicher (Costenbader et al. 2006). Gleichzeitig ist Rauchen der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD, bei der es ebenfalls zur einer Citrullinierung von Elastin und Antikörperbildung mit Entwicklung von Lungenemphysem kommen kann (Lee et al. 2007; Karsdal et al. 2010). Obwohl in einer Studie von Bieber et al. 2013 keine Auswertung bezüglich Seropositivität vorgenommen wurde und es sich nicht um Früharthritispatienten handelte, konnte gezeigt werden, dass Nikotinkonsum das Risiko für COPD und RA zusätzlich erhöht. Jedoch war auch ohne die Drittvariablen Geschlecht, Alter, Übergewicht, sozioökonomischer Status und Rauchen das Risiko noch fast doppelt so hoch, wie in der gesunden Vergleichsgruppe (Bieber et al. 2013). Passend hierzu fanden Demoruelle et al. 2012 bei Patienten mit früher seropositiver RA bei 92 % in einer Computertomographie des Thorax entzündungsbedingte Lungengerüstveränderung (bronchiale Wandverdickungen, Bronchiektasien, zentrilobuläre Verdichtungen, Lungenüberblähung). Diese kamen signifikant häufiger als bei gesunden seronegativen Probanden vor (Demoruelle et al. 2012). Gleichsam wurde bei Probanden ohne Arthritis, aber mit erhöhten ACPA-Titern und/oder RF signifikant häufiger als in der gesunden seronegativen Vergleichsgruppe entzündungsbedingte Lungengerüstveränderungen detektiert (Demoruelle et al. 2012). Die Ergebnisse der Früharthritiskohorte der Charité konnten keine Unterschiede zeigen. Ausgehend von der Bedeutung von Autoantikörpern in der Vermittlung von chronischen Entzündungsprozessen der Lunge, sollten Screeninguntersuchungen zur Detektion oder zur Verlaufskontrolle von Lungengerüstveränderungen bei seropositiven RA Patienten durchgeführt werden. Die Notwendigkeit zum Screening bei frühen RA Patienten ergibt sich nach unseren Daten nicht.

### **6.5.2 Atopie**

Für Allergien, Asthma und Heuschnupfen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden betrachteten Patientenkollektiven nachgewiesen werden. Momentan gibt es widersprüchliche Forschungsergebnisse, von denen ausgehend keine sichere Aussage bezüglich eines häufigeren oder selteneren Auftretens getroffen werden kann (Hartung et al. 2003; Hou et al. 2017). Grundlage der divergierenden Argumentation, sind die zellulären Mechanismen in der Ätiologie der RA mit Th1 Dominanz, im Gegensatz zur Th2 Dominanz bei Atopie. Weitere Studien sind notwendig, um Klarheit zu schaffen. Screeninguntersuchungen bei frühen RA Patienten bedarf es nicht.

## **6.6 Gastrointestinale- und Lebererkrankungen**

Bezüglich gastrointestinaler Erkrankungen wie „chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen“, „Zwölffingerdarmgeschwüren“ und anderen „chronischen Magen-Darm-Erkrankungen“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen RA Patienten und NON-RHEU Patienten der Früharthritis-Kohorte der Charité. Auch in der Literatur gibt es keine Hinweise, dass frühe RA Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinalen Erkrankungen aufweisen. Es ist zwar beschrieben, dass gastrointestinale- und Lebererkrankungen durch die RA ausgelöst werden können. Diese verlaufen, mit Ausnahme der rheumatoiden Vaskulitis, jedoch mild (Ebert und Hagspiel 2011). Dass eine gastrointestinale Symptomatik, ausgelöst durch RA noch vor einer gesicherten RA Diagnose zu einer gastrointestinalen Diagnose führt, scheint unwahrscheinlich. Selbiges gilt für Lebererkrankungen. In der Früharthritis-Kohorte konnten die Auswertung der Laborparameter ALAT, ASAT und GGT keine signifikanten Unterschiede zwischen RA Patienten und NON-RHEU Patienten aufzeigen. Einzig zeigten sich erhöhte ASAT-Werte bei NON-RHEU Patienten, die allerdings stets innerhalb der Normalwertgrenzen lagen. Klinisch symptomatische Lebererkrankungen oder Erhöhungen der Transaminasen konnten bisher nicht häufiger bei RA Patienten nachgewiesen werden (Cockel et al. 1971; Ebert und Hagspiel 2011). Damit sind die hier vorgestellten Ergebnisse in Übereinstimmung mit den bisherigen Erkenntnissen.

## **6.7 Tumorerkrankungen**

Auch wenn RA Patienten ein höheres Risiko für Lymphome, lymphoproliferative Erkrankungen und Lungenkarzinom haben, konnten bisherige Studien, kein erhöhtes Risiko für frühe RA Patienten nachweisen (Turesson und Matteson 2013; Gherghe et al. 2015). Auch bei Patienten der Früharthritisprechstunde konnten erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Tumorerkrankungen im Vergleich zu NON-RHEU Patienten gefunden werden.

## **6.8 Osteoporose und Schilddrüsenerkrankungen**

Für „Osteoporose“ und „Schilddrüsenerkrankungen“, waren keine signifikanten Unterschiede der frühen RA Patienten im Vergleich zu den NON-RHEU Patienten auffällig.

In der Literatur ist für Osteoporose zwar ein rasches Einsetzen nach Beginn der RA beschrieben worden, für frühe RA Patienten gab es jedoch keinen Hinweis auf ein

häufigeres Vorkommen systemischer Osteoporose um den Diagnosezeitpunkt (Gough 1994; Geusens et al. 2006). Darauf findet sich auch in der Früharthritis-Kohorte kein Hinweis.

Ähnlich verhält es sich mit den bisherigen Daten über Schilddrüsenerkrankungen bei frühen RA Patienten. Eine häufigeres Auftreten ist um den Diagnosezeitpunkt nicht beschrieben, auch wenn es divergierende Angaben zur Entwicklung von Schilddrüsenerkrankungen im Verlauf der RA gibt (McCoy et al. 2012). Es ergibt sich somit keine Notwendigkeit für Screeninguntersuchungen auf Osteoporose oder Schilddrüsenerkrankungen.

### **6.9 Fatigue**

Die Auswertung des Items Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, Kraftlosigkeit konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen der RA und NON-RHEU Gruppe aufzeigen. Es ist naheliegend Fatigue mit Erschöpfbarkeit, Müdigkeit und Kraftlosigkeit gleichzusetzen. Üblicherweise wird Fatigue nicht als Allgemeinsymptom erfragt, wie hier auf Grund des Studiendesigns vorgenommen wurde, sondern fragebogenbasiert diagnostiziert. Da es keinen Goldstandard zur Diagnostik gibt, scheint das dichotome Abfragen gerechtfertigt. Das Patientenkollektiv der Früharthritisprechstunde scheint daher im Widerspruch zur aktuellen Studienlage zu stehen, in der ein häufigeres Vorkommen von Fatigue auch schon in der Frühphase der RA beschrieben ist (Croon et al. 2005; Overman et al. 2016). Eine Erklärung könnte sich in der Patientenrekrutierung finden. Einen Termin in der Früharthritisprechstunde erhielten Patienten mit Gelenkbeschwerden. Fand sich kein Hinweis für eine rheumatologische und damit autoimmun getriggerte Erkrankung, ist es wahrscheinlich, dass in der NON-RHEU Kohorte eine übermäßig hohe Anzahl an Osteoarthritis-Patienten zu finden waren. Auch in dieser Gruppe ist Fatigue häufiger als in der Allgemeinbevölkerung und entspricht in etwa der Häufigkeit von RA Patienten, wobei es keine ausreichenden Untersuchungen für Patienten in der Frühphase der Erkrankung gibt und die Ausprägung der Fatigue Symptome bei Osteoarthritis geringer ist (Alikari et al. 2017). Fatigue scheint den Daten dieser Arbeit zufolge bei früher RA nicht häufiger als beim Vergleichskollektiv aufzutreten. Dieser Erkenntnis sollte weiter nachgegangen werden, da interessanterweise das Patientenkollektiv von Fatigue Studien bei früher RA letztlich auch Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen drei und fünf Jahren einschloss (Croon et al. 2005; Overman et al. 2016). Die

Beschwerdedauer der hier untersuchten Kohorte lag allerdings unter einem Jahr. Daher bleibt anzunehmen, dass Fatigue Folge der RA Erkrankung ist.

Auf Grund der in Studien gezeigten reduzierten Lebensqualität und Arbeitsproduktivität resultierend aus Fatigue bei RA Patienten sind ein frühzeitiges Erkennen und ein rascher Therapiebeginn unabdingbar. Trotz Remission der Erkrankung unter der spezifischen RA Therapie, wird häufig keine ausreichende Reduktion der Fatigue erreicht (Croon et al. 2005; Katz 2017). Aktuell gibt es mehrere etablierte Fragebogen, jedoch keinen Goldstandard zur Diagnosestellung, und auch die Remissionskriterien berücksichtigen Fatigue nicht (Hewlett et al. 2007; Katz 2017). Fatigue sollte in der klinischen Praxis ein hoher Stellenwert eingeräumt werden. Die Notwendigkeit des Screenings schon zum Diagnosezeitpunkt ergibt sich allerdings nicht.

### **6.10 Sicca-Syndrom und Augenerkrankungen**

Das Sjögren-Syndrom, als autoimmune Erkrankung der exokrinen Drüsen, gekennzeichnet durch Keratoconjunctivitis sicca und Xerostomie, kommt bei der RA als extraartikuläre Manifestation vor und wird als sekundäres Sjögren-Syndrom (Sicca-Syndrom) bezeichnet (Haga et al. 2012). Dabei manifestiert sich dieses erst im Verlauf der Erkrankung und zeigt eine Zunahme der Prävalenz, die mit der Dauer der RA Erkrankung zunimmt (Carmona et al. 2003). In der Früharthritiskohorte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen RA und NON-RHEU Patienten detektiert werden, was wie vorbeschrieben für ein späteres Auftreten dieser extraartikulären Manifestation spricht. Ebenso verhält es sich mit Augenerkrankungen anderer Art. Auch wenn keine explizite Unterscheidung nach Art der Augenerkrankung im Patientenfragebogen der Studie gemacht wurde, ergaben sich im Vergleich der beiden Kohorten keine Unterschiede im Hinblick auf eine komorbid vorliegende Augenerkrankung. Dies spiegelt auch die aktuellen Studienlage wider (Piper et al. 2007). Augenerkrankungen treten bei frühen RA Patienten nicht gehäuft auf, allerdings stellt die RA die häufigste Ursache für Skleritis dar (Artifoni et al. 2014).

### **6.11 Wirbelsäulenerkrankungen**

Dass die Inzidenz von Wirbelsäulenerkrankungen, insbesondere cervical, im Verlauf der RA auf Grund der Pathogenese der Grunderkrankung zunimmt ist wissenschaftlich belegt (Joaquim und Appenzeller 2014). Ein häufigeres Vorkommen konnte in den untersuchten frühen RA Patienten im Vergleich zur NON-RHEU Kohorte nicht nachgewiesen werden.

Eine Gelenkdestruktion der Halswirbelsäule ist bei früher RA selten und mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert (Del Grande et al. 2014). Damit stimmen die Ergebnisse der Studie auch mit dem gegenwärtigen Stand der Forschung überein. Insbesondere cervicale Wirbelsäulenschmerzen sollten beim Auftreten im Verlauf der Erkrankung jedoch ernst genommen und bildmorphologisch korreliert werden. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass asymptomatische atlantoaxiale Inflammation schon bei frühen RA Patienten detektiert wurden (Magarelli et al. 2010).

### **6.12 Limitationen**

Die vorliegende Arbeit und ihr Beitrag zum besseren Verständnis von Komorbiditäten bei frühen RA Patienten ist auf Grund methodischer Einschränkungen begrenzt. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Spezialsprechstunde für Früharthritispatienten der Charité heraus und nach Urteil eines erfahrenen Rheumatologen. Dies ist nicht unüblich für etwaige Studien, da insbesondere Definitionen der frühen RA fehlen. 93 % der RA Patienten erfüllten dabei die ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA. Ein vornehmlich fragebogenbasiertes Erfassen von Komorbiditäten ist kostengünstig und leicht durchführbar. Auch deren Ergänzung durch Daten der Krankengeschichte wurde in anderen Studien gewählt, hat jedoch stets den Nachteil fehlender oder falscher Angaben. Auch die Auswertung einer fragebogenbasierten Diagnostik von Fatigue, ist in dieser Arbeit nicht enthalten. Eine Messung von glykolytem Hämoglobin A (HbA1c) zur Diabetes Mellitus-Diagnostik oder Cholesterin und Lipoproteine zur Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen wurde im Rahmen der Screeninguntersuchung auf frühe RA nicht durchgeführt. Eine weitreichende Problematik ergab sich durch die teilweise sehr geringe Antwortquote der Befragten. Folglich war die statistische Auswertung begrenzt und eine große Anzahl von Subgruppenanalysen konnten nicht berechnet werden. Auch war es durch die geringe Antwortquote und Teilnehmerzahl nicht möglich, Varianzanalysen durchzuführen. Als alternative Berechnungsgrundlage wäre eine Bayessche Statistik zu diskutieren. Die Zusammenfassung und Interpretation von Komorbiditäten in Subkategorien kann nur als grob richtungsweisende Analyse gesehen werden.

Es gelang insgesamt jedoch, eine große Anzahl von Komorbiditäten zu erheben. Durch das fehlende prospektive Design handelt es sich nur um eine Momentaufnahme und die weitere Entwicklung von Komorbiditäten und Entwicklung der Grunderkrankung muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Um weitreichender Aussagen treffen zu können, sollte bei Folgestudien ein prospektives Design mit mehr Patienten, einer ausführlichen Dokumentation von Komorbiditäten inklusive laborchemischer Daten und auf Grundlage einheitlicher diagnostischer Maßstäbe eine Zuordnung der Patienten erfolgen.

### **6.13 Résumé und Schlussfolgerungen für die Praxis**

Dies ist die bisher einzige Studie, bei der eine Früharthritiskohorte mit einer Vergleichsgruppe ohne rheumatologische Erkrankungen auf eine Vielzahl von Komorbiditäten hin verglichen wurde. Dies macht den Mehrwert dieser Arbeit, trotz eingeschränkter statistischer Möglichkeiten, aus. Aus den präsentierten Daten, gemeinsam mit den Erkenntnissen aus der aktuellen Forschung lassen sich in Zusammenschau folgende Schlüsse ziehen:

Die Daten der Früharthritiskohorte stimmen weitläufig mit den bislang bekannten durchgeführten Untersuchungen zum Thema Komorbiditäten zum Diagnosezeitpunkt früher RA überein (siehe Tabelle 16). Einzig bei Fatigue unterschieden sich die Daten. Andere Studien wiesen nach, dass Fatigue schon in der frühen RA häufig sei. Die Patienten der RA Gruppe der Früharthritissprechstunde litten jedoch nicht häufiger an Fatigue als die Vergleichsgruppe. Ob dies an der Rekrutierung der Vergleichsgruppe (Patienten ohne rheumatische Gelenkbeschwerden), der Datenerfassungsmethodik oder ob tatsächlich eine reduzierte Fatigue-Neigung bei frühen RA Patienten vorliegt, bleibt zunächst unklar. Man kann mutmaßen, dass Fatigue erst im Verlauf der RA als Folge der chronischen Entzündungsreaktion auftritt und daher bei früher RA noch keine Rolle spielt. Dies bietet einen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen.

Auch wenn kardiovaskuläre Erkrankungen nicht vor der RA Diagnose häufiger aufzutreten scheinen, ist eine zeitnahe Terminvergabe und Therapie der RA essentiell, da die RA als zusätzlicher Risikofaktor für Komorbiditäten des Herz-Kreislaufsystems verstanden werden sollte. Aus den Daten der Früharthritiskohorte der Charité ging hervor, dass frühe RA Patienten und insbesondere seropositive Frauen häufiger erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen. Eine regelmäßige Überprüfung von Blutdruck und Nierenfunktion ist zum Abwenden chronischer (hypertensiver) Nierenerkrankungen unabdingbar. Jedoch wird in der klinischen Praxis eine Kreatininbestimmung vor Therapieeinleitung in aller Regel routinemäßig durchgeführt. Es ergeben sich keine Hinweise für die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen auf nicht-kardiale vaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Schilddrüsenerkrankungen oder

Lungengerüstveränderungen. Beschwerden der Wirbelsäule, insbesondere cervical, sollten bei RA Patienten ernst genommen werden, auch wenn sie sehr selten bei früher RA auftreten. Sie können auf Grund der möglicherweise bestehenden atlantoaxialen Inflammation mittels MRT abgeklärt werden. Magen- und Darmerkrankungen, Augenerkrankungen und solide Tumoren (außer dem Lungenkarzinom) kommen nicht häufiger bei RA Patienten vor.

Auch wenn auf Grundlage dieser Promotionsarbeit eine Vielzahl von Komorbiditäten zu Beginn einer RA nicht gehäuft vorliegen, macht eine zumindest anamnestiche Erfassung von Komorbiditäten Sinn. Das beinhaltet auch die Erfassung von noch nicht apparenten Komorbiditäten. Nur so kann ein Auftreten im Verlauf der RA bewertet werden. Ob diese dann unabhängig oder als Folge einer weiteren Komorbidität entstehen oder RA-erkrankungsbedingt auftreten, muss Gegenstand weiterer Forschung werden. Noch ist das Wissen um Komorbiditäten bei Patienten mit früher RA unvollständig, weshalb Verlaufsbeobachtungen zu Klärung notwendig sind.

## 7. Literaturverzeichnis

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006) Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 36:182–188. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 69:1580–1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
- Alikari V, Sachlas A, Gitrakou S, Stathoulis J, Fradelos E, Theofilou P, Lavdaniti M, Zyga S (2017) Fatigue in Arthritis; A Multidimensional Phenomenon with Impact on Quality of Life : Fatigue and Quality of Life in Arthritis. *Advances in experimental medicine and biology* 987:243–256. doi:10.1007/978-3-319-57379-3\_22
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG (1988) The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 31:315–324. doi:10.1002/art.1780310302
- Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, Keystone EC, Pope JE (2014) Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)* 53:1075–1086. doi:10.1093/rheumatology/ket449
- Artifoni M, Rothschild P-R, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X (2014) Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 10:108–116. doi:10.1038/nrrheum.2013.185
- Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, Quintin E, Hayem G, Palazzo E, Meyer O, Chollet-Martin S, Dieude P (2011) High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 38:979–982. doi:10.3899/jrheum.101261
- Aviña - Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta - analysis of observational studies. *Arthritis care & research* 59:1690 - 1697. doi:10.1002/art.24092
- Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, Heit JA, Matteson EL (2012) Noncardiac vascular disease in Rheumatoid Arthritis: Increase in Venous Thromboembolic Events? *Arthritis and rheumatism* 64:53–61. doi:10.1002/art.33322
- Bieber V, Cohen AD, Freud T, Agmon-Levin N, Gertel S, Amital H (2013) Autoimmune smoke and fire—coexisting rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis. *Immunologic research* 56:261–266. doi:10.1007/s12026-013-8395-x

- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL (2010) Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism* 62:1583–1591. doi:10.1002/art.27405
- Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A (2011) Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 78:179–183. doi:10.1016/j.jbspin.2010.07.016
- Braun A, Zeier M (2004) Rheumatoid arthritis and the kidney: uneasy companions. *Nephron. Clinical practice* 96:105-106. doi:10.1159/000077371
- Briot K, Roux C (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD open* 1:e000014. doi:10.1136/rmdopen-2014-000014
- Carmona L, González-Álvarez I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, Group ES (2003) Rheumatoid arthritis in Spain; Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Annals of the rheumatic diseases* 62:897–900. doi:10.1136/ard.62.9.897
- Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L (2010) Rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 24:733–745. doi:10.1016/j.berh.2010.10.001
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies; Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40:373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY (2015) Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study. *PloS one* 10:e0136508. doi:10.1371/journal.pone.0136508
- Choi HK, Rho Y-H, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y (2013) The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 72:1182–1187. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201669
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM (2008) Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 196:756–763. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004
- Cobb S, Anderson F, Bauer W (1953) Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 249:553–556. doi:10.1056/NEJM195310012491402
- Cockel R, Kendall MJ, Becker JF, Hawkins CF (1971) Serum biochemical values in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 30:166–170. doi:10.1136/ard.30.2.166
- Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures J-P, Dougados M, Fardellone P, Fautrel B, Flipo RM, Goupille P, Guillemin F, Le Loet X, Logeart I, Mariette X, Meyer O, Ravaud P, Saraux A, Schaeffer T, Sibilia J (2013) Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid

arthritis in the 2000s: data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol* 40:1650–1657. doi:10.3899/jrheum.121515

Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW (2006) Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 119:503.e1-9. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.053

Croon EM de, Sluiter JK, Nijssen TF, Kammeijer M, Dijkmans BAC, Lankhorst GJ, Frings-Dresen MHW (2005) Work ability of Dutch employees with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 34:277–283. doi:10.1080/03009740510018615

Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L (2014) The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases* 73:1316–1322. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627

Degroot V, Beckermann H, Lankhorst G, Bouter L (2003) How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology* 56:221–229. doi:10.1016/S0895-4356(02)00585-1

Del Grande M, Del Grande F, Carrino J, Bingham CO, Louie GH (2014) Cervical spine involvement early in the course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 43:738–744. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.12.001

Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, Harrington AR, Kolfenbach JR, Striebich CC, Pham QN, Strickland CD, Petersen BD, Parish MC, Derber LA, Norris JM, Holers VM, Deane KD (2012) Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis and rheumatism* 64:1756–1761. doi:10.1002/art.34344

Dougados M (2016) Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 28:282–288. doi:10.1097/BOR.0000000000000267

Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK (2014) Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)* 53:346–352. doi:10.1093/rheumatology/ket343

Ebert EC, Hagspiel KD (2011) Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Digestive diseases and sciences* 56:295–302. doi:10.1007/s10620-010-1508-7

Ellman P, Ball RE (1948) "Rheumatoid Disease" with Joint and Pulmonary Manifestations. *BMJ* 2:816–820. doi:10.1136/bmj.2.4583.816

Emmons RP, Davis IV JS, Moretta L (1983) The effects of IgM rheumatoid factor on EAM and EAG rosette formation with FC receptor-bearing lymphoid cells. *Arthritis & Rheumatism* 26:1098–1103. doi:10.1002/art.1780260907

Espinoza F, Fabre S, Pers Y-M (2016) Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: Evidence to date and clinical implications. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 8:107–118. doi:10.1177/1759720X16654476

- Feinstein AR (1970) The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* 23:455–468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN (1996) Rheumatoid Arthritis. *Cell* 85:307–310. doi:10.1016/S0092-8674(00)81109-5
- Fransen J, Creemers M, Van Riel P (2004) Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 43:1252–1255. doi:10.1093/rheumatology/keh297
- Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, Lake FR (1997) Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156:528–535. doi:10.1164/ajrccm.156.2.9609016
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, Stinissen P, Van der Heijde DM, Van der Linden S, Boers M (2006) The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis and rheumatism* 54:1772–1777. doi:10.1002/art.21896
- Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewe R, Mihai C, Berenbaum F, Mariette X, Wolterbeek R, Van der Heijde, Desiree (2015) Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD open* 1:e000128. doi:10.1136/rmdopen-2015-000128
- Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Gabriel SE (2008) Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Annals of the rheumatic diseases* 67:64–69. doi:10.1136/ard.2006.059980
- Gough A (1994) Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *The Lancet* 344:23–27. doi:10.1016/S0140-6736(94)91049-9
- Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA (2011) Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology* 30:217–221. doi:10.1007/s10067-010-1492-5
- Haga H - J, Naderi Y, Moreno AM, Peen E (2012) A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *International journal of rheumatic diseases* 15:284–288. doi:10.1111/j.1756-185X.2012.01717.x
- Han C, Robinson, Don W Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV (2006) Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33:2167–2172
- Harney S, Wordsworth BP (2002) Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 60:465–473. doi:10.1034/j.1399-0039.2002.600601.x
- Haroon M, Adeeb F, Devlin J, O Gradaigh D, Walker F (2011) A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-

rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *International journal of rheumatic diseases* 14:255–260. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01594.x

Hartung AD, Bohnert A, Hackstein H, Ohly A, Schmidt KL, Bein G (2003) Th2-mediated atopic disease protection in Th1-mediated rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 21:481–484

Herold G (2012) *Innere Medizin 2012; Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Selbstverl, Köln

Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR (2007) Measuring fatigue in rheumatoid arthritis; A systematic review of scales in use. *Arthritis and rheumatism* 57:429–439. doi:10.1002/art.22611

Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL (2014) Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 63:206–213. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.010

Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, Keystone E, Pope J, Jamal S, Tin D, Thorne C, Bykerk VP (2016) Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford, England)* 55:1751–1762. doi:10.1093/rheumatology/kew061

Hodgson TA, Meiners MR (1982) Cost-of-Illness Methodology; A Guide to Current Practices and Procedures. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society* 60:429. doi:10.2307/3349801

Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson, Lennart T H, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, Alfredsson L, Askling J (2009) No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis and rheumatism* 60:2861–2869. doi:10.1002/art.24855

Hou Y-C, Hu H-Y, Liu I-L, Chang Y-T, Wu C-Y (2017) The risk of autoimmune connective tissue diseases in patients with atopy; A nationwide population-based cohort study. *Allergy and asthma proceedings* 38:383–389. doi:10.2500/aap.2017.38.4071

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65:1175–1183. doi:10.1136/ard.2005.046367

Huskisson EC (1974) Measurement of pain. *The Lancet* 304:1127–1131. doi:10.1016/S0140-6736(74)90884-8

Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, Magnusson S, Rantapää-Dahlqvist S, Wållberg-Jonsson S (2016) Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis research & therapy* 18:33. doi:10.1186/s13075-016-0928-y

Jakovljevic M, Ostojic L (2013) Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatr Danub* 25 Suppl 1:18–28

- Janeway C (2001) *Immunobiology 5; The immune system in health and disease*. Garland Pub.; NCBI, New York, Bethesda, MD.
- Jiang P, Li H, Li X (2015) Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 33:115–121
- Joaquim AF, Appenzeller S (2014) Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmunity reviews* 13:1195–1202. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.014
- John H, Kitas G, Toms T, Goodson N (2009) Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Early Rheumatoid Arthritis* 23:71–82. doi:10.1016/j.berh.2008.11.007
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 28:2289–2304. doi:10.2337/diacare.28.9.2289
- Kaiser H (2004) A. J. Landre-Beauvais (1772-1840)--der wirkliche Erstbeschreiber der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 63:430–435. doi:10.1007/s00393-004-0649-5
- Kang J-H, Keller JJ, Lin Y-K, Lin H-C (2012) A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery* 56:1642–1648. doi:10.1016/j.jvs.2012.05.087
- Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, Geborek P, Saxne T, Eberhardt K (2010) Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol* 39:353–359. doi:10.3109/03009741003674180
- Karsdal MA, Henriksen K, Leeming DJ, Woodworth T, Vassiliadis E, Bay-Jensen A-C (2010) Novel combinations of Post-Translational Modification (PTM) neo-epitopes provide tissue-specific biochemical markers--are they the cause or the consequence of the disease? *Clinical biochemistry* 43:793–804. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.03.015
- Kasper DL (2005) *Harrisons Innere Medizin*. ABW-Wissenschaftsverl. [u.a.], Berlin [u.a.]
- Katz P (2017) Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reports* 19:25. doi:10.1007/s11926-017-0649-5
- Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, Baráth Z, Tamási L, Soltész P, Szekanecz Z (2014) Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nature Reviews Rheumatology* 10:691–696. doi:10.1038/nrrheum.2014.121
- Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen T (2012) How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Annals of the rheumatic diseases* 71:1606–1615. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201334
- Kerola AM, Kerola T, Kauppi MJ, Kautiainen H, Virta LJ, Puolakka K, Nieminen T (2013) Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 72:1826–1829. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202398

- Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K (2014) Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. *Biochemical and biophysical research communications* 452:254–262. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.085
- Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y (2016) Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS one* 11:e0160225. doi:10.1371/journal.pone.0160225
- Kojima H, Uemura M, Sakurai S, Ann T, Ishii Y, Imazu H, Yoshikawa M, Ichijima K, Fukui H (2002) Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *Journal of gastroenterology* 37:617–625. doi:10.1007/s005350200098
- Koopmanschap MA, Rutten FFH, Van Ineveld BM, Van Roijen L (1995) The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of Health Economics* 14:171–189. doi:10.1016/0167-6296(94)00044-5
- Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N (2001) A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 60:327–331. doi:10.1136/ard.60.4.327
- Koziel J, Mydel P, Potempa J (2014) The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Current rheumatology reports* 16:408. doi:10.1007/s11926-014-0408-9
- Krasselt M, Baerwald C (2014) Schmerztherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139:2526–2528. doi:10.1055/s-0034-1387396
- Kroot EJ, Van Gestel, A M, Swinkels HL, Albers MM, Van de Putte L, Van Riel P (2001) Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 28:1511–1517
- Lee S-H, Goswami S, Grudo A, Song L-Z, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, Coxson HO, Cogswell S, Storness-Bliss C, Corry DB, Kheradmand F (2007) Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature medicine* 13:567–569. doi:10.1038/nm1583
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 130:461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine* 139:137–147. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013
- Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T (2008) Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology* 26:673–679

- Liang KP, Liang KV, Matteson EL, McClelland RL, Christianson TJ, Turesson C (2006) Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis and rheumatism* 54:642–648. doi:10.1002/art.21628
- Lossius A, Johansen JN, Torkildsen O, Vartdal F, Holmoy T (2012) Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses* 4:3701–3730. doi:10.3390/v4123701
- Magarelli N, Simone F, Amelia R, Leone A, Bosello S, D'Antona G, Zoli A, Ferraccioli G, Bonomo L (2010) MR imaging of atlantoaxial joint in early rheumatoid arthritis. *La radiologia medica* 115:1111–1120. doi:10.1007/s11547-010-0574-4
- Malone DE, McCormick PA, Daly L, Jones B, Long A, Bresnihan B, Molony J, O'Donoghue DP (1986) Peptic ulcer in Rheumatoid Arthritis-intrinsic or related to drug therapy? *Rheumatology* 25:342–344. doi:10.1093/rheumatology/25.4.342
- Mameli A, Barcellona D, Marongiu F (2009) Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clinical and experimental rheumatology* 27:846–855
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52:402–411. doi:10.1002/art.20853
- Mau W, Thiele K, Lamprecht J (2014) Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. *Zeitschrift für Rheumatologie* 73:11–19. doi:10.1007/s00393-013-1205-y
- McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL (2012) Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 39:954–958. doi:10.3899/jrheum.111076
- McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD (2001) Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 40:640–644. doi:10.1093/rheumatology/40.6.640
- Meyer JM, Han J, Singh R, Moxley G (1996) Sex influences on the penetrance of HLA shared-epitope genotypes for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 58:371–383
- Michaud K, Wolfe F (2007) Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 21:885–906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
- Miltenburg AMM, Laar JM, Kuiper R, Daha M, Breedveld FC (1992) T Cells Cloned from Human Rheumatoid Synovial Membrane Functionally Represent the Th 1 Subset. *Scand J Immunol* 35:603–610. doi:10.1111/j.1365-3083.1992.tb03260.x
- Mjaavatten MD, Bykerk VP (2013) Early rheumatoid arthritis: The performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Early Rheumatoid Arthritis* 27:451–466. doi:10.1016/j.berh.2013.09.001

- Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ (2005) Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 7:R644-65. doi:10.1186/ar1704
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M (2008) Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35:1513–1521
- Naz SM, Symmons D (2007) Mortality in established rheumatoid arthritis. *Established Rheumatoid Arthritis* 21:871–883. doi:10.1016/j.berh.2007.05.003
- Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A (2013) A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford, England)* 52:99–110. doi:10.1093/rheumatology/kes262
- Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R (2016) The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases; An international study. *Clinical rheumatology* 35:409–415. doi:10.1007/s10067-015-3035-6
- Packard TA, Li QZ, Cosgrove GP, Bowler RP, Cambier JC (2013) COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunologic research* 55:48–57. doi:10.1007/s12026-012-8347-x
- Pan X-F, Gu J-Q, Shan Z-Y (2015) Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 50:79–86. doi:10.1007/s12020-015-0533-x
- Peterson JC, Paget SA, Lachs MS, Reid MC, Charlson ME (2012) The risk of comorbidity. *Annals of the rheumatic diseases* 71:635–637. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200473
- Pieringer H, Hoppe UC (2013) Why rheumatoid arthritis needs cardiologists. *Z Rheumatol* 72:361-9; quiz 370-1. doi:10.1007/s00393-013-1198-6
- Pinals RS, Baum J, Bland J, Fosdick WM, Kaplan SB, Masi AT, Mitchell DM, Ropes MW, Short CL, Sigler JW, Weinberger HJ (1982) Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Bulletin on the rheumatic diseases* 32:7–10. doi:10.1002/art.1780241012
- Pincus T, Callahan L (1986) Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 13:841–845
- Pincus T (2002) Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 41:1346–1356. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1346
- Piper H, Douglas KMJ, Treharne GJ, Mitton DL, Haider S, Kitas GD (2007) Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA; Is there a need for routine screening? *Musculoskeletal care* 5:102–117. doi:10.1002/msc.104
- Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F (2011) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity reviews* 11:123–131. doi:10.1016/j.autrev.2011.09.001

- Prevoo ML, Van 't Hof M, Kuper HH, Van Leeuwen M, Van de Putte L, Van Riel P (1995) 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* 38:44–48. doi:10.1002/art.1780380107
- Pschyrembel W (2007) *Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch*. W. de Gruyter, Berlin
- Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V (2011) Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American journal of epidemiology* 173:676–682. doi:10.1093/aje/kwq433
- Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D (2014) Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 73:114–123. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203284
- Rateman HG, Van Halm VP, Voskuyl AE, Simsek S, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT (2008) Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 67:229–232. doi:10.1136/ard.2006.068130
- Rigalleau V, Beauvieux M-C, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Combe C, Gin H (2007) Prediction of mortality rate in type 2 diabetes: estimated glomerular filtration rate underestimates the true rate. *Diabetologia* 50:2410–2411. doi:10.1007/s00125-007-0796-8
- Robles-Perez A, Luburich P, Rodriguez-Sanchon B, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, Narvaez-Garcia J (2016) Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. *Chronic respiratory disease* 13:75–81. doi:10.1177/1479972315620746
- Roldan CJ, Amaya-Amaya J, La Castellanos-de Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya J-M (2012) Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis* 2012:ID 864907. doi:10.1155/2012/864907
- Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA (1957) Proposed Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis: Report of a Study Conducted by a Committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis* 16:118–125. doi:10.1136/ard.16.1.118
- Roux C (2011) Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22:421–433. doi:10.1007/s00198-010-1319-x
- Rudwaleit M (2002) Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 61:968–974. doi:10.1136/ard.61.11.968
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG (2004) Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of internal medicine* 141:929–937. doi:10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009

- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M (2011) Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis; [www.dgrh.de/leitlinien.html](http://www.dgrh.de/leitlinien.html). SpringerMedizin, Berlin, Heidelberg, New York, NY
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ (2010) Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 376:1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Sharabiani MTA, Aylin P, Bottle A (2012) Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Medical care* 50:1109–1118. doi:10.1097/MLR.0b013e31825f64d0
- Shen T-C, Lin C-L, Chen C-H, Tu C-Y, Hsia T-C, Shih C-M, Hsu W-H, Sung F-C (2014a) Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 107:537–543. doi:10.1093/qjmed/hcu027
- Shen T-C, Lin C-L, Wei C-C, Tu C-Y, Li Y-F (2014b) The risk of asthma in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 107:435–442. doi:10.1093/qjmed/hcu008
- Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K (2013) An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology (Oxford)* 52:1172–1182. doi:10.1093/rheumatology/kes427
- Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S (2015) Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 17:212. doi:10.1186/s13075-015-0728-9
- Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP (1996) Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Family medicine* 28:204–210
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68:1–26. doi:10.1002/art.39480
- Smedstad LM, Moum T, Vaglum P, Kvien TK (1996) The impact of early rheumatoid arthritis on psychological distress. A comparison between 238 patients with RA and 116 matched controls. *Scand J Rheumatol* 25:377–382
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 76:960–977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, Michaud K, Sayles H, Reimold AM, Caplan L, Cannon GW, Kerr G, Mikuls TR, Robinson WH (2014) Rheumatoid factor as a potentiator of anti-

citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 66:813–821. doi:10.1002/art.38307

Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S (2010) Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases* 69:70–81. doi:10.1136/ard.2008.096487

Symmons D (2002) Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 16:707–722. doi:10.1053/berh.2002.0257

Taylor H, Abraham GN (1973) Characterization of a monoclonal IgA rheumatoid factor. II. Evidence for reactivity with a specific IgG Fc fragment determinant. *Clin Exp Immunol* 13:529–536

Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, Symmons D, Silman A (1999) Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 42:757–762. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<757::AID-ANR20>3.0.CO;2-X

Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M (2013) Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol* 42:451–456. doi:10.3109/03009742.2013.790073

Turesson C, Matteson EL (2013) Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology* (Oxford) 52:5–14. doi:10.1093/rheumatology/kes189

Ungprasert P, Srivali N, Cheungpasitporn W, Davis Iii JM (2016) Risk of incident chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 83:290–294. doi:10.1016/j.jbspin.2015.05.016

Ursini F, Russo E, D'Angelo S, Arturi F, Hribal ML, D'Antona L, Bruno C, Tripepi G, Naty S, Sarro G de, Olivieri I, Grembiale RD (2016) Prevalence of Undiagnosed Diabetes in Rheumatoid Arthritis: an OGTT Study. *Medicine* 95:e2552. doi:10.1097/MD.0000000000002552

Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA (2009) Comorbidity or multimorbidity. *European Journal of General Practice* 2:65–70. doi:10.3109/13814789609162146

Van den Oever IAM, Sattar N, Nurmohamed MT (2014) Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Annals of the rheumatic diseases* 73:954–957. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204767

Van der Heijde D, Van Leeuwen M, Van Riel P, Van de Putte L (1995) Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 22:1792–1796

Van Gaalen F, Van Aken J, Huizinga T, Schreuder G, Breedveld F, Zanelli E, Van Venrooij W, Verweij CL, Toes R, De Vries R (2004) Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2113–2121. doi:10.1002/art.20316

- Van Heereveld HA, Laan RF, Van den Hoogen FH, Malefijt MC, Novakova IR, Van de Putte L (2001) Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Annals of the rheumatic diseases* 60:974–976. doi:10.1136/ard.60.10.974
- Van Nies J, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van der Helm A (2015) Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 74:806–812. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206047
- Van Sijl AM, Van den Oever IAM, Peters MJL, Boers M, Dijkmans BAC, Van Halm VP, Smulders YM, Voskuyl AE, Nurmohamed MT (2012) Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. *Ann Rheum Dis* 71:341–344. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200051
- Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, Van Riel P (2009) Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the rheumatic diseases* 68:954–960. doi:10.1136/ard.2007.084459
- Westedt ML, Breedveld FC, Schreuder GM, D'Amaro J, Cats A, De Vries R (1986) Immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 45:534–538. doi:10.1136/ard.45.7.534
- Westhoff G, Weber C, Zink A (2006) Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis. Besonders betroffene Outcomeparameter. *Zeitschrift für Rheumatologie* 65:487-496. doi:10.1007/s00393-006-0102-z
- Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A (2010) Diagnosespektrum, Behandlungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen. *Z. Rheumatol.* 69:910–918. doi:10.1007/s00393-010-0715-0
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 30:36–40
- Wordsworth P, Pile KD, Buckely JD, Lanchbury JS, Ollier B, Lathrop M, Bell JI (1992) HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 51:585–591
- Young A, Koduri G (2007) Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:907–927. doi:10.1016/j.berh.2007.05.007
- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J (2007) Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 46:350–357. doi:10.1093/rheumatology/kel253
- Zink A, Albrecht K (2016) Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 75:346–353. doi:10.1007/s00393-016-0094-2

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Gutmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komorbiditäten bei Patienten mit früher Rheumatoider Arthritis“ 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 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/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](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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

## **10. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Burmester für die Möglichkeit der Erstellung und die Betreuung dieser Promotionsarbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Detert für die Bereitstellung des Themas, der Korrekturen und Anregungen sowie wissenschaftlichen Begleitung während des gesamten Prozesses. Außerdem gilt mein Dank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité und der Studiengruppe Insider. Hier möchte ich mich besonders bei Frau Tanja Braun und Frau Vera Höhne-Zimmer, die bei der Erfassung der Daten und Zusammenstellung eine große Hilfe waren, bedanken.

Ich danke meinen Eltern Monika und Klaus sowie meinem Bruder Sebastian und seiner Familie dafür, dass mir immer beistehen und nie den Glauben an die Fertigstellung der Arbeit verloren haben.

Mein großer Dank gilt Franzi, meiner Ehefrau, die mich immer wieder tatkräftig unterstützt hat und mich großartig motivieren konnte. Auch ohne unsere Tochter Alma, die stets für genügend Spaß und Ablenkung gesorgt hat, wäre diese Arbeit nie fertig geworden. Vielen Dank euch beiden!