

Aus dem  
CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Prof. Dr. Gerd R. Burmester

## **Habilitationsschrift**

# **Strategien zur Prognoseverbesserung bei Patienten mit einer rheumatoide Arthritis**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin und Rheumatologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Jacqueline Detert**

Eingereicht:	Oktober 2016
Dekanin:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Christoph Baerwald, Leipzig
2. Gutachter:	Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München

Der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Arbeiten zugrunde:

**Titel der Arbeit und Quellenangabe (QN = Quellennummer)**

---

- QN1 Detert J., Bastian H., Listing J., Weiß A., Wassenberg S., Liebhaber A., Rockwitz K., Alten R., Krüger K., Rau R., Simon C., Gremmelsbacher E., Braun T., Marsmann B., Höhne-Zimmer V., Egerer K., Buttgerit F. & Burmester G.R.: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*: 72 844-50.
- QN2 Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H., Casado G., Detert J., El-Zorkany B., Emery P., Hajjaj-Hassouni N., Harigai M., Luo S.F., Kurucz R., Maciel G., Mola E.M., Montecucco C.M., McInnes I., Radner H., Smolen J.S., Song Y.W., Vonkeman H.E., Winthrop K. & Kay J.: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.
- QN3 Grøn K.L., Ornbjerg L.M., Hetland M.L., Aslam F., Khan N.A., Jacobs J.W., Henrohn D., Rasker J.J., Kauppi M.J., Lang H.C., Mota L.M., Aggarwal A., Yamanaka H., Badsha H., Gossec L., Cutolo M., Ferraccioli G., Gremese E., Bong Lee E., Inanc N., Direskeneli H., Taylor P., Huisman M., Alten R., Pohl C., Oyoo O., Stropuviene S., Drosos A.A., Kerzberg E., Ancuta C., Mofiti A., Bergman M., Detert J., Selim Z.I., Abda E.A., Rexhepi B. & Sokka T.: The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):869-77. Epub 2014 Oct 20.
- QN4 Detert J., Dziurla R., Hoff P., Gaber T., Klaus P., Bastian H., Braun T., Schellmann S., Penzel T., Fietze I., Loeschmann P.A., Jaehnic P., Straub R.H., Burmester G.R. & Buttgerit F.: Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jun 22. [Epub ahead of print].
- QN5 Pischon N., Pischon T., Kröger J., Gülmez E., Kleber B.M., Bernimoulin J.P., Landau H., Brinkmann P.G., Schlattmann P., Zernicke J., Buttgerit F. & Detert J.: Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*: 79(6) 979-86,
- QN6 Pischon N., Pischon T., Gülmez E., Kröger J., Purucker P., Kleber B.M., Landau H., Jost-Brinkmann P.G., Schlattmann P., Zernicke J., Burmester G.R., Bernimoulin J.P., Buttgerit F. & Detert J.: Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):34-8.
- QN7 Biersack M.G., Hajdukiewicz M., Uebelhack R., Franke L., Piazena H., Klaus P., Höhne-Zimmer V., Braun T., Buttgerit F., Burmester G.R. & Detert J.: Sustained Increase of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Young Women during Wintertime after Three Suberythemal UV Irradiations-The MUVY Pilot Study. *PLoS One*. 2016 Jul 19;11(7):e0159040. doi: 10.1371/journal.pone.0159040. eCollection 2016.

In dieser vorgelegten kumulativen Habilitationsschrift sind eigene publizierte Arbeiten zusammengefasst, die zum besseren Verständnis in den Gesamtkontext der Schrift eingebettet wurden.

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Überblick und Fakten zur RA</b> .....	<b>2</b>
2.1. Pathogenese und Ätiologie .....	2
2.2. Der fokale Herd .....	3
2.3. Erfolge im RA-Management .....	3
2.4. Früherkennung der RA .....	4
<b>3. Neue Behandlungsstrategien</b> .....	<b>6</b>
3.1. csDMARD .....	6
3.2. bDMARD .....	6
3.3. QN1: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study .....	7
<b>4. Treat to target</b> .....	<b>19</b>
<b>5. Die RA als systemische Erkrankung mit verschiedenen Komorbiditäten ..</b>	<b>22</b>
5.1. Kardiovaskuläre Herzerkrankungen .....	23
5.2. Arterieller Hypertonus.....	23
5.3. QN2: Die Prävalenz von Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. Die COMORA-Studie .....	24
5.4. Schlafstörungen und Fatigue .....	33
5.5. QN3: Die Assoziation von Fatigue, Komorbiditätenbelastung, Krankheitsaktivität, Funktion und Bruttoinlandsprodukt bei RA-Patienten-Quest-RA-Programm.....	33
5.6. QN4: Wirksamkeit der Behandlung mit Etanercept im Vergleich zu MTX auf die Schlafqualität, Fatigue-Symptomatik und ausgewählten Immunparametern bei aktiven RA-Patienten .....	44
5.7. Parodontitis .....	55
5.8. QN5: Assoziationen der RA, oralen Hygiene und Parodontitis .....	55
5.9. QN6: Parodontale Erkrankungen bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondyloarthritis.....	65
5.10. Erhöhter Verlust des Zahnhalteapparates bei Patienten mit einer systemischen Sklerose. ....	72
5.11. Relevanz des Vitamin D-Mangels und Entwicklung von Therapieansätzen zur Behandlung .....	72
5.11.1. QN8: Pilotstudie zur Wirksamkeit einer erythemunterschwelliger UV-Bestrahlung.....	73
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>94</b>
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	<b>101</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>121</b>
<b>9. Erklärung</b> .....	<b>124</b>



## Abkürzungen

$\alpha$	alpha
ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Anti-Citrullinated Proteine Antibodies; anti-citrullinierte Proteinantikörper
ADA	Adalimumab
AS	Ankylosierenden Spondyloarthritis
$\beta$	beta
BASDAI	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASMI	Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bDMARD	biological Disease Modifying Antirheumatic Drug/s
BDI	Beck Depressions-Inventar
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug/s
CCP	Cyclic citrullinated proteine, zyklisches citrulliniertes Protein
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CI	Confidence Interval; Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease activity score ermittelt an 28 Gelenken
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DNA	Desoxyribonucleine acid; Desoxyribonukleinsäure
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
€	Euro
GC	Glukokortikoid/e
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KHK	Koronaren Herzerkrankung
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
MIP-1 $\beta$	Macrophage Inflammatory Protein-1 beta
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl
OMERACT	Outcome Measurement in Rheumatology Clinical Trials
PAD	Peptidylarginin Deiminase
PBO	Placebo
POMS	Profile of Mood States
RA	Rheumatoide Arthritis

## Abkürzungen

---

RF	Rheumafaktor
RMD	Rheumatic and Musculoskeletal Diseases
RME	Rheumatische und Muskuloskelettale Erkrankungen
SPA	Spondyloarthritis
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor/en
TST	Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit
u. a.	unter anderem
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short form of Quality of Life
SHS	Sharp-van der Heijde-Score
T2T	Treat-to-target
WASO	Wake Time After Sleep Onset
z. B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung

Mehr als 862 Millionen Menschen sind weltweit von rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen betroffen. (RME; rheumatic and musculoskeletal diseases, RMD), also ca. 25 % der Bevölkerung.<sup>1</sup> Die aktuelle Zuordnung der Erkrankungsbilder stellt Abbildung 1 dar.

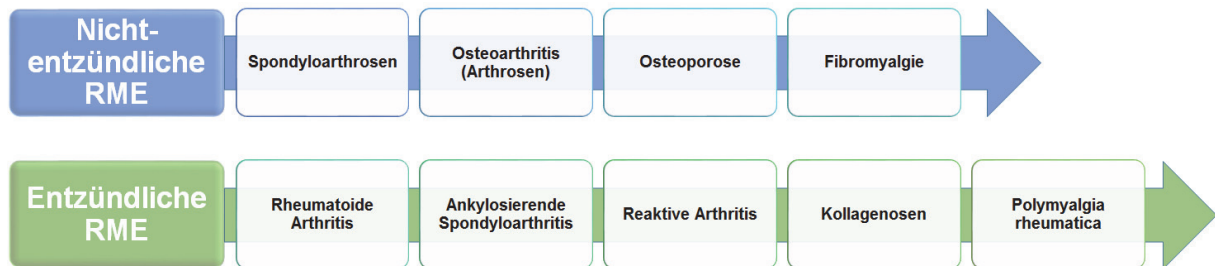


Abbildung 1: Einteilung ausgewählter rheumatischer und muskuloskelettaler Erkrankungen (EULAR<sup>2</sup>)

Davon ist die rheumatoide Arthritis (RA) die häufigste entzündliche RME mit mehr als 16 Millionen Erkrankten weltweit.<sup>3</sup> In Deutschland wird die Prävalenz zwischen 0,5 – 0,8 % geschätzt.<sup>4</sup> Die RMEs und damit die RA reihen sich in die Gruppe der häufigsten chronischen Erkrankungsbilder ein (Abbildung 2) und gehört somit zu den wichtigsten Versorgungskrankheitsbildern mit Blick auf die Diagnostik und Therapie. Hinzu kommen kostenrelevante Begleitfaktoren, wie Arztbesuche, Fehltag im Beruf, Krankenhausbehandlungen, Frühberentungen, komplizierte Komorbiditäten und andere Folgeeffekte.

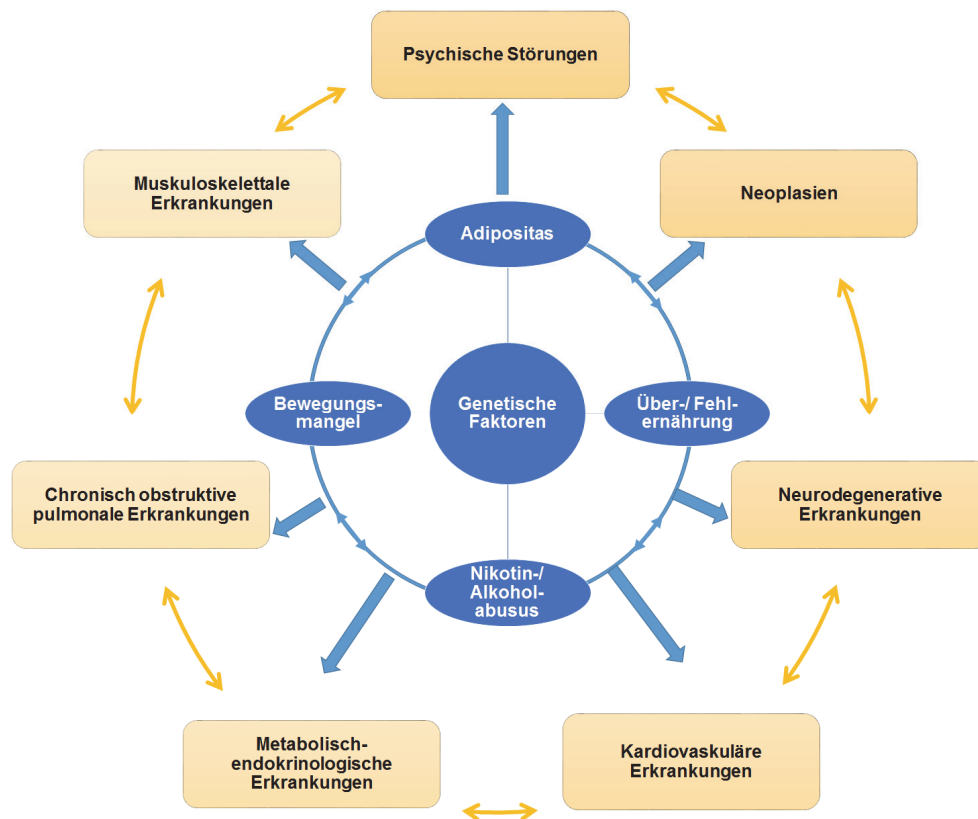


Abbildung 2: Bedeutsame chronische Erkrankungsbilder nach WHO<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015); table ; S. 775

<sup>2</sup> European League Against Rheumatism

<sup>3</sup> Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015); table 10; S. 775

<sup>4</sup> Wasmus et al. (1989); S. 38

<sup>5</sup> World Health Organization (2016); [online]

### 2. Überblick und Fakten zur RA

Die RA-Erkrankung betrifft Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer. Dabei liegt die Inzidenz zwischen 20-50/100.000 Einwohner bei einer Prävalenz von 0,18 % bis 1,0 % weltweit.<sup>6</sup> Die durchschnittlichen direkten Kosten pro RA-Patient lagen 2002 bei ca. 4.737 €. Ungefähr 559 € wurden durch den Patienten selbst getragen.<sup>7</sup> Bei 16,3 % der Patienten wurde im Jahr 2011 eine stationäre Behandlung notwendig, wobei die Aufenthaltsdauer insgesamt bei den RA-Patienten 13,5 Tage im Durchschnitt betrug.<sup>8</sup> Zwischen 2002 und 2011 war schätzungsweise die Hälfte der RA-Patienten (45 %) mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren erwerbstätig.<sup>9</sup> Indirekte Kosten werden methodenabhängig mit 10.901 € (Humankapital-Methode<sup>10</sup>)<sup>11,12</sup> bzw. 6.045 € (Friktionskostenansatz<sup>13</sup>)<sup>14</sup> berechnet.<sup>15</sup> Die RA-Erkrankung gehört somit zu den volkswirtschaftlich relevanten Erkrankungsbildern. Neben direkten und indirekten Kosten sind die sogenannten intangiblen Kosten<sup>16,17,18</sup>, die mit Schmerzen und Verlust an Lebensqualität verbunden sind, gerade aus der Patientenperspektive ebenso mit Auswirkungen auf die Volkswirtschaft bedeutsam.

#### 2.1. Pathogenese und Ätiologie

Die RA als chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung wird durch einen Verlust von bindegewebigen und mineralisierten Strukturen beschrieben. Sowohl klinisch als auch histologisch stellt die Synovitis die Akkumulation eines proinflammatorischen Zellinfiltrats dar.<sup>19</sup> Sie ist unter anderem Ursache für den Abbau von Knochen- und Knorpelgewebe im Gelenk.<sup>20</sup> Die Ätiologie der Erkrankung ist trotz intensiver Forschungen nicht bekannt. Es werden sowohl individuelle Faktoren (Alter, Geschlecht), genetische Faktoren (HLA-Genotyp), Umweltfaktoren (Alkohol- und Zigarettenkonsum) und Infektionen postuliert.<sup>21</sup> Die Erkrankung entwickelt sich durch die Interaktion integrierter und komplexer Signalwege<sup>22,23</sup> deren Bestandteile sich sowohl in der frühen Phase der Erkrankung als auch im weiteren Verlauf unterschiedlich beeinflussen. Vor allem die B- und T-Zellen als auch die Interaktionen proinflammatorischer Zytokine sind maßgeblich an diesem Erkrankungsbild beteiligt.<sup>24,25</sup> Trotzdem immer wieder Umweltfaktoren als einflussnehmend auf die RA vermutet wurden, gilt der Nikotinabusus in seiner genetischen Wechselwirkungen inzwischen als belegt. Rheumafaktor positive Patienten unterliegen in Verbindung mit einem shared-epitope Nachweis so beispielsweise einem erhöhten RA-Risiko

---

<sup>6</sup> Scublinsky und Gonzalez (2016); S. 1263

<sup>7</sup> Huscher et al. (2006); S. 1178

<sup>8</sup> Huscher et al. (2015); S. 742

<sup>9</sup> Huscher et al. (2015); S. 740

<sup>10</sup> Humankapitalmethode: Zeitspanne von Arbeitsunfähigkeit bis zum Rentenalter inklusive etwaiger zwischenzeitlicher Arbeitsunfähigkeit.

<sup>11</sup> Cooper und Rice (1976); S. 27

<sup>12</sup> Henke, Martin und Behrens (1997); S. 125

<sup>13</sup> Friktionskostenansatz: Zeitspanne von Arbeitsunfähigkeit bis Neubesetzung der Arbeitsstelle.

<sup>14</sup> Koopmanschap et al. (1995); S. 172-173

<sup>15</sup> Huscher et al. (2006); S. 1179

<sup>16</sup> Intangible Kosten: Produkt aus verlorene Lebensjahr und dem Wert eines verlorenen Lebensjahres. Der Wert des verlorenen Lebensjahres entspricht der Zahlungsbereitschaft für die Vermeidung eines tödlichen Unfalls oder der Einkommensdifferenz zwischen den Berufen mit hoher und geringer Lebensgefahr.

<sup>17</sup> Rice (1966); S. 429

<sup>18</sup> Icks et al. (2010); S.922

<sup>19</sup> Choy (2012); S. v4

<sup>20</sup> Capitanescu et al. (2011); S. 17-19

<sup>21</sup> Tobon, Youinou und Saraux (2010); S. 290

<sup>22</sup> Raychaudhuri (2010); S. 108

<sup>23</sup> Coates und Helliwell (2016); S. 2

<sup>24</sup> Choy (2012); S. v4

<sup>25</sup> Coates und Helliwell (2016); S. 2



durch Nikotinabusus.<sup>26,27</sup> Offenbar gilt das auch bei Frauen mit einem geringen Nikotinabusus. Das Risiko kann sich nach Nikotinstopp wieder minimieren.<sup>28</sup> Einen besonderen Schwerpunkt in der Erforschung pathogenetischer Zusammenhänge bilden die Infektionserkrankungen. In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen der RA und der Parodontitis intensiv untersucht. Beide weisen nicht nur in ihrer Entstehung, sondern auch im Erkrankungsverlauf einige Gemeinsamkeiten auf und stehen zueinander in bidirektionaler Beziehung.<sup>29</sup>

### 2.2. Der fokale Herd

Pathogenetische Zusammenhänge, die sich sowohl im Nachweis von parodontalen bakteriellen Antikörpern und der Desoxyribonukleinsäure (DNA) in der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten als auch in den Erfolgen von Antibiotikagaben zeigen, führen unverändert dazu, dass die Infektionskaskade immer wieder in den Forschungen als „Konzept des fokalen Herdes“ aufgegriffen wird.<sup>30</sup> Gerade die Mundhöhle mit ihren zahlreichen bakteriellen Einwohnern steht dabei im Mittelpunkt der Diskussion. Dabei wird das relative Risiko als auch die Erkrankungsentwicklung bei RA-Patienten durch nicht modifizierbare Faktoren (Alter, Geschlecht, genetische Prädisposition) sowie modifizierbare Faktoren (Nikotinkonsum, Ernährung) beeinflusst.<sup>31</sup> Vor allem spielt dabei das Pathogen *Porphyromonas gingivalis* eine besondere Rolle. So ist das Bakterium nicht nur im Zusammenspiel mit anderen Einflussfaktoren an der Entwicklung einer Parodontitis beteiligt<sup>32</sup>, sondern steht in seinen Möglichkeiten auf die Citrullinierung Einfluss zu nehmen, u.a. auch in Untersuchungen bei Rheumafaktor- und ACPA (anti-citrullinated proteins antibodies)-positiven RA-Patienten, immer wieder in der Diskussion. Dabei ist interessant, dass *Porphyromonas gingivalis* die PAD 12 (Peptidylarginin Deiminase 12) synthetisieren kann. Diese Fähigkeit ermöglicht dem Bakterium die Citrullinierung terminaler Arginin-Reste von Peptiden als eine der vermuteten Erklärungen für die Korrelation u. a. der Bakterientiter mit den ACPA-Titern bei RA-Patienten.<sup>33</sup> Infektionserreger sind vermutlich nicht nur an der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, insbesondere hier der RA, beteiligt, sondern deren verursachte Krankungsbilder spielen als Komorbiditäten der RA-Erkrankung und vice versa eine wichtige Rolle.

### 2.3. Erfolge im RA-Management

Neben der Problematik eines chronischen Krankungsbildes ist bekannt, dass RMEs, so auch die RA, von zahlreichen Komorbiditäten begleitet sind und einen behandlungsintensiven, komplizierten, unter Umständen lebenslimitierenden Verlauf mit sich ziehen können. Somit mündet eine nicht ausreichend behandelte RA nicht nur in einer Verminderung der Funktion durch meist irreversiblen Destruktionen der Gelenke, sondern es zeigt sich eine Häufung von kardiovaskulären Erkrankungen, Infektionen, pulmonalen, metabolischen und gastrointestinalen Erkrankungen.<sup>34,35</sup>

Diese Komorbiditäten können die Lebenserwartung von RA-Patienten zwischen drei und 18 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung verkürzen.<sup>36</sup> Aus diesem Grund ist neben der weiteren Erforschung der Krankungsbilder in ihren Ursachen und Zusammenhängen, die Versorgungsseite als auch die Suche nach weiteren optimalen Strategien der Behandlung und

---

<sup>26</sup> Symmons et al. (1997); S. 1957

<sup>27</sup> Sugiyama et al. (2010); S. 75

<sup>28</sup> Di Giuseppe et al. (2013); S. 4- 5

<sup>29</sup> Detert (2011); S. 37

<sup>30</sup> Miller, W. D., D. D. S (November 1891); S. 690

<sup>31</sup> Tobon, Youinou und Saraux (2010); S. 12

<sup>32</sup> Ogrendik (2013); S. 384

<sup>33</sup> Hitchon et al. (2010); S. 1107

<sup>34</sup> Maradit-Kremers et al. (2005); S. 722 ff.

<sup>35</sup> Kerola et al. (2013); S. 1826 ff.

<sup>36</sup> Pieringer H (2013); S. 361 ff.

Integration der Patientenperspektive und ihres Handelns im Sinne eines umfassenden Managements der chronischen Erkrankungen notwendig. Durch die epidemiologische Häufigkeit der Erkrankung und ihrer Komplexität der Vielzahl an einflussnehmenden Erkrankungsfaktoren nimmt die RA einen besonderen Stellenwert in der Rheumatologie ein. Drei große Erfolge im Management der RA konnten inzwischen erreicht werden:

- Früherkennung innerhalb des „window of opportunity“.
- Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.
- Zielorientiertes Management des Erkrankungsverlaufes („treat to target“).

### 2.4. Früherkennung der RA

Aus Untersuchungen gesunder Blutspender über einen Beobachtungsverlauf von mehreren Jahren ist bekannt, dass Autoimmunphänomene, wie beispielsweise Antikörper schon jahrelang vor Erkrankungsbeginn nachweisbar sind. Blutspender, die sowohl einen positiven Rheumafaktor vom Typ Immunglobulin M (RF IgM)-Nachweis mit gleichzeitigem Nachweis von CCP (cyclic citrullinated proteins)/ACPA-Antikörper hatten, zeigten ein Risiko von 99 %, im Verlauf der nächsten Jahre an einer RA zu erkranken. Bei einem isoliertem Nachweis des RF IgM lag das Risiko bei 35 % und bei alleinigem Nachweis von CCP/ACPA lag das Risiko bei 25 %.<sup>37,38</sup> Nachfolgende Untersuchungen wiesen nach, dass sich das Risiko an einer manifesten RA zu erkranken weiter erhöht, wenn sowohl CCP/ACPA als auch Arthralgien vorhanden sind.<sup>39</sup> Dieses sehr frühe Stadium in einem Zeitfenster zwischen ca. 7 und 15 Jahren, also vom Nachweis erster Autoimmunphänomene bis zu einer behandlungspflichtigen manifesten RA, wird als subklinische oder präklinische RA bezeichnet. Das frühe Stadium bis zur Ausprägung der klinischen Manifestation kennzeichnet das sogenannte „window of opportunity“. Es wird angenommen, dass dieses Stadium zwischen 12 und 26 Wochen andauert.<sup>40,41</sup> In diesem Intervall kann bei frühzeitiger Therapieeinleitung eine beeindruckende Prognoseverbesserung für die Patienten erreicht werden.<sup>42</sup> Inzwischen konnte beobachtet werden, dass dabei sogar therapiefreie Intervalle bei einigen Patienten möglich sind, nachdem man bislang annahm, dass eine chronische Erkrankung lebenslang und andauernd einer antirheumatischen Behandlung bedarf.<sup>43</sup> Langfristige Verlaufsdaten stehen derzeit noch nicht ausreichend zur Verfügung, so dass weitere Forschungsergebnisse abzuwarten bleiben. Gelingt eine Früherkennung und frühzeitige Behandlung nicht, so manifestiert die RA sich in einen meist systemischen Verlauf. Nicht adäquat behandelt, sind bei rund 50 % der Patienten Erosionen innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre nachweisbar. Bei weiterer Erkrankungsdauer mit nicht suffizienter Therapie mündet die RA in das Endstadium der Erkrankung. Das Endstadium geht mit einer erhöhten Mortalität einher. Solche Verläufe sind gerade in Ländern mit einer guten gesundheitsmedizinischen Versorgung und Weiterbildung des medizinischen Fachpersonals inzwischen selten geworden.<sup>44,45</sup>

Um die Früherkennung der Erkrankung noch vor der Entwicklung erosiver Veränderungen zu erleichtern, wurde ein neuer Punkte-Score (sog. EULAR<sup>46</sup>/ACR<sup>47</sup>-Score)<sup>48</sup> entwickelt (Tabelle<sup>o</sup>1). Diese Entwicklung wurde notwendig, da das alte Klassifikationssystem auf bereits

---

<sup>37</sup> Nielen et al. (2004); S. 382-384

<sup>38</sup> Gent et al. (2012); S. 63-64

<sup>39</sup> Bos et al. (2010); S. 492-493

<sup>40</sup> van Nies, J A B et al. (2015); S. 800 ff.

<sup>41</sup> Nagy und van Vollenhoven (2015); S. 2, figure 1

<sup>42</sup> Nagy und van Vollenhoven (2015); S. 2-4

<sup>43</sup> Heimans et al. (2016); [online]; S. 1 ff

<sup>44</sup> Anderson et al. (2000); S. 27, figure 2

<sup>45</sup> Goekoop-Ruiterman et al. (2005); S. 3384, table 2

<sup>46</sup> EULAR, European League Against Rheumatism

<sup>47</sup> ACR, American College of Rheumatology

<sup>48</sup> Aletaha et al. (2010); S. 2573, table 2

schon nachweisbare Gelenkzerstörung abzielte, die zu diesem Zeitpunkt bereits irreversibel und prognoseverschlechternd war.<sup>49</sup> Patienten mit einer frühen Arthritis sind ab einem Score-Wert von sechs Punkten potenzielle frühe RA-Patienten. Vor allem die Frühdiagnose, aber auch die Entscheidung zu einer Therapieeinleitung, wird mit dem Score als Hilfsmittel im Alltag erleichtert.<sup>50</sup> Ein weiteres Instrument in der Frühdiagnostik nimmt mit der Etablierung von Frühsprechstunden in den letzten 10 Jahren einen besonderen Stellenwert ein. Diese Sprechstunden sollen eine frühzeitige und innerhalb von Tagen mögliche rheumatologische Anbindung des Erkrankten gewährleisten.<sup>51</sup> Diese organisatorische Verbesserung der Patientenversorgung wurde notwendig, da große Register, wie in Deutschland die Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums, nachweisen konnten, dass Rheumapatienten durchschnittlich 1,1 Jahre benötigten, um nach Erstmanifestation zum Rheumatologen zu gelangen.<sup>52</sup> Zahlreiche Patienten, so auch in Deutschland, wurden nie von einem Rheumatologen gesehen, womit eine ausreichende und moderne Behandlung für diese Patienten oft verspätet einsetzte.<sup>53</sup> Langzeitbeobachtungen zeigen inzwischen erste große Erfolge mit einer Prognoseverbesserung, die eine Verhinderung des Funktionsverlustes, der Gelenkfehlstellungen und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet.<sup>54</sup>

**Table 1: EULAR/ACR-Score zur Diagnose der frühen Rheumatoiden Arthritis<sup>55</sup>**

Score-Parameter	Punkte
<b>Gelenke</b>	<b>0-5</b>
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke (große nicht mitgezählt)	2
4-10 kleine Gelenke (große nicht mitgezählt)	3
>10 Gelenke mindestens 1 kleines	5
<b>Serologie</b>	<b>0-3</b>
RF und ACPA negativ	0
RF oder ACPA niedrig positiv	2
RF oder ACPA hoch positiv	3
<b>Symptombdauer</b>	<b>0-1</b>
≤6 Wochen	0
>6 Wochen	1
<b>Akute-Phase-Reaktion</b>	<b>0-1</b>
CRP und BSG normal	0
CRP oder BSG erhöht	1

*RA-Klassifikationskriterien für Patienten mit mindestens einem geschwollenen Gelenk ; RF, Rheumafaktor; ACPA, anti-citrullinierte Proteinantikörper, CRP, C-reaktives Protein; BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit*

<sup>49</sup> Arnett et al. (1988); S. 319; table 5

<sup>50</sup> Radner et al. (2014); S. 121

<sup>51</sup> van Nies et al. (2013); S. 1295-1296

<sup>52</sup> Swarting (2015); A1771

<sup>53</sup> Swarting (2015); A1771

<sup>54</sup> Swarting (2015); A1771-1772

<sup>55</sup> Aletaha et al. (2010); S. 2573, table 2 (adaptierte Übersetzung)

### 3. Neue Behandlungsstrategien

In der Rheumatologie, insbesondere in der Behandlung der RA-Erkrankung, konnten im letzten Jahrzehnt umfangreiche Neuentwicklungen von Medikamenten und daran gebunden, neue Therapiestrategien eingeführt werden. Der Beginn mit Methotrexat (MTX), das bei Notwendigkeit mit Glukokortikoiden (GC) kombiniert werden kann, gilt als empfohlene Basistherapie.<sup>56</sup> Ziel der medikamentösen Behandlungen nach drei Monaten ist es, spätestens nach sechs Monaten eine Remission zu erzielen. Die Kontrollen des Patienten erfolgen dabei regelmäßig alle drei Monate.<sup>57,58</sup>

#### 3.1. csDMARD

Die bis dahin etablierte Basistherapie<sup>59,60,61</sup> mit sogenannten conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) erfuhr eine Neuentwicklung mit Leflunomid<sup>62</sup> als orale Applikationsform.<sup>63,64</sup> Das bekannte MTX in seiner oralen und intravenösen Applikationsform wurde um die subkutane Applikation mit Fertigspritzen und Pens erweitert. Neben Effekten für die Patienten mit einer Reduktion einer häufigen Nebenwirkung, der Übelkeit, die durch die Tablettenform bedingt war, ist die Bioverfügbarkeit der subkutanen Gabe effizienter.<sup>65</sup> Darüber hinaus wurden verschiedene Kombinationen von csDMARDs systematisch untersucht und in ihrer besseren Wirksamkeit bestätigt, wenn bspw. drei DMARDs miteinander kombiniert werden (u. a. MTX, Azulfidine, Hydroxychloroquin als O'Dell-Schema<sup>66</sup> bekannt).<sup>67,68</sup> Der Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib, als einer der neueren csDMARD zeigte sich in klinischen Studien als wirksam und verträglich.<sup>69</sup>

#### 3.2. bDMARD

Inzwischen präsentiert sich sowohl national als auch international der hochaktive RA-Patient nur noch selten in den Sprechstunden und immer mehr Patienten erreichen eine Remission.<sup>70,71</sup> Die Einführung von sogenannten biologischen Antikörpertherapien (biological disease modifying antirheumatic drugs, bDMARD) brachten eine enorme Vielfalt in die Behandlung der RA-Patienten. Dieses breite Spektrum ermöglicht nahezu eine patientenindividuelle Therapie mit sowohl Monotherapien als auch zahlreichen Kombinationstherapien.<sup>72</sup> Neben den Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) wurden in den letzten Jahren neue Antikörpertherapien entwickelt, die das Behandlungskonzept schrittweise erweitern konnten.<sup>73</sup> Inzwischen werden zunehmend Strategien überprüft, die nicht nur auf die frühzeitige und intensiviertere Anwendung

---

<sup>56</sup> Smolen et al. (2014b); S. 494, table 1

<sup>57</sup> Grigor et al. (2004); S. 266, figure 3

<sup>58</sup> Smolen et al. (2014b); S. 495

<sup>59</sup> Pincus et al. (2002); S. 1348, table 1

<sup>60</sup> Schneider et al. (2011); S. 22, Tabelle 3

<sup>61</sup> Smolen (2016); S. 298 ff.

<sup>62</sup> Keen, Conaghan und Tett (2013); S. 581 ff.

<sup>63</sup> Pincus et al. (2002); S. 1346 ff.

<sup>64</sup> Schneider et al. (2011); S. 23-24;

<sup>65</sup> Borman et al. (2014); S. 18-19

<sup>66</sup> O'Dell (1998); S.465 ff.

<sup>67</sup> Schneider et al. (2011) S. 21-42

<sup>68</sup> O'Dell et al. (2013); S. 314-316

<sup>69</sup> Vyas et al. (2013); S. 1524 ff.

<sup>70</sup> Hetland et al. (2008); S. 1024

<sup>71</sup> Hetland, Jensen und Krogh (2014); S. 143

<sup>72</sup> Nam et al. (2014); S. 516 ff.

<sup>73</sup> Smolen et al. (2014b); S. 496, figure 1

von bDMARDs abzielen<sup>74,75,76</sup>, sondern auch Dosisreduktionen und therapiefreie Intervalle nach dem Erreichen einer Remission ermöglichen.<sup>77</sup> Inzwischen sind bereits einige sogenannte Biosimilars zur RA-Behandlung zugelassen, die ebenso biotechnologisch hergestellt werden, wie das jeweils vergleichbare bDMARD vor Auslaufen seines Patentschutzes. Der Wirkstoff der Biosimilars ist mit dem Wirkstoff des bereits zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimittels identisch („Referenzprodukt“). Es fehlt derzeit noch an Langzeitbeobachtungen zur Überprüfung, ob sich bisherige Erfahrungen mit den älteren bDMARDs übertragen lassen.<sup>78, 79</sup>

#### **3.3. QN1: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study**

##### **Publikation QN1:**

Detert J., Bastian H., Listing J., Weiß A., Wassenberg S., Liebhaber A., Rockwitz K., Alten R., Krüger K., Rau R., Simon C., Gremmelsbacher E., Braun T., Marsmann B., Höhne-Zimmer V., Egerer K., Buttgereit F. & Burmester G.R.: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.

Mit dem vor mehr als 20 Jahren entwickelten Konzept "hit hard and early" in der Behandlung von RA-Patienten erfolgte ein Paradigmen-Wechsel in der Therapiestrategie.<sup>80</sup> Damit verbunden ist, im Gegensatz zu früheren Behandlungsansätzen, eine sehr früh und intensiv einsetzende Behandlung, womit bei vielen RA-Patienten eine Remission erzielt werden konnte.<sup>81,82</sup> Kombinationsbehandlungen mit csDMARDs, wie beispielsweise Triple-Therapien sind wirksam, jedoch konnten die meisten Studien die angestrebten Rekrutierungs- bzw. Adherencezahlen nicht erreichen (SWEFOT 2<sup>83</sup>, TEAR<sup>84</sup> oder RACAT<sup>85</sup>). Der Einsatz von Biologika wird weltweit empfohlen, wenn die Standardmedikation nicht ausreichend wirksam ist, nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten oder die Erkrankung von Anfang einen hochaggressiven Verlauf einnimmt. Immer wieder in Diskussion gerät dabei, dass die allgemein empfohlene Standardbehandlung mit MTX frühestens ab der achten Behandlungswoche einen ausreichenden Wirkspiegel erreicht und erst nach sechs Monaten die Wirksamkeit vollständig beurteilt werden kann.<sup>86</sup> Um die Krankheitsaktivität, und hier vor allem die gelenkerstörende Inflammation zu verringern, wird allgemein die Kombination mit GC empfohlen.<sup>87</sup> Daher führte die Entwicklung der TNFi führte auch zu Überlegungen über deren Einsatzmöglichkeiten im

---

<sup>74</sup> Detert et al. (2013); S. 845-846

<sup>75</sup> Smolen et al. (2014a); S. 321 ff.

<sup>76</sup> Emamikia et al. (2016); [online]

<sup>77</sup> Haschka et al. (2016); S. 47-48

<sup>78</sup> Woodworth und den Broeder (2015); ; S. 549

<sup>79</sup> Hazlewood et al. (2016); S. 13

<sup>80</sup> Emery (1995); S. 87 ff.

<sup>81</sup> Emery (1995); S. 87 ff.

<sup>82</sup> Kremers et al. (2004); S. 2369 ff.

<sup>83</sup> van Vollenhoven et al. (2009); S. 462

<sup>84</sup> Curtis et al. (2013); S. 6

<sup>85</sup> O'Dell et al. (2013); S. 310 ff.

<sup>86</sup> Smolen et al. (2014b); S. 497

<sup>87</sup> Smolen et al. (2010); S. 964 ff.

Frühstadium der Erkrankung unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung. Zu Beginn des pathogenetischen Autoimmunprozesses spielt der TNF (Tumornekrosefaktor) durch die Stimulation einer Vielzahl von Zellen, die zur Inflammation führen und sie unterhalten, eine bedeutende Rolle (z. B. in der Proliferation und der daraus resultierenden zellulären Infiltration der Synovialmembran mit der Folge einer Entzündung).<sup>88</sup> TNFi können diese Entzündungskaskade unterbrechen. Allerdings führten die damit verbundenen hohen Kosten und die fehlenden Langzeiterfahrungen, insbesondere bei einer langfristigen Behandlung mit diesen Präparaten, zur Empfehlung der Anwendung in der späteren RA-Behandlungsphasen.<sup>89</sup> Die HIT HARD Studie wurde als eine der ersten Projekte zu dieser Fragestellung konzipiert und multizentrisch in Deutschland unter Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt. Ziel war das immunopathologische Wissen über die schrittweise Entwicklung der Entzündung bei RA mit pharmakodynamischen und epidemiologischen Hypothesen zum „window of opportunity“ als auch mit modernen, vor allem gezielten Behandlungsmöglichkeiten bei früher RA zu verbinden.<sup>90,91,92</sup> Eine Induktionstherapie mit einem TNFi kann nicht nur pathogenetische wirksame Effekte auf den Erkrankungsverlauf erzielen, sondern kann, im Vergleich zu den klassischen DMARD Behandlungen, die Krankheitslast bei den Patienten reduzieren bzw. begrenzen.<sup>93</sup>

Vor dem Hintergrund dieser Rationale wurde an 22 deutschen Zentren die multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde HIT HARD-Studie durchgeführt. In dieser Studie wurde die Standardbasistherapie MTX gegen eine Kombinationstherapie aus MTX und dem TNFi Adalimumab (ADA) bei insgesamt 172 rekrutierten Patienten in zwei Gruppen (MTX/PBO<sup>94</sup> versus MTX/ADA) verglichen. Nach 24 Wochen der Kombinationsbehandlung wurde das Biologikum gestoppt und die Therapie mit MTX in beiden Gruppen fortgeführt. Nach Woche 24 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Mittelwert der Krankheitsaktivität (MW  $\pm$  SD<sup>95</sup>), ermittelt mit dem disease activity score<sup>96</sup> an 28 Gelenken (DAS28)<sup>97</sup>, zugunsten der MTX/ADA-Gruppe (DAS28<sub>MTX/ADA</sub>, MW  $\pm$  SD: 3,2  $\pm$  1,4; DAS28<sub>MTX/PBO</sub>, MW  $\pm$  SD: 3,4  $\pm$  1,6; p = 0,009). Nach 48 Wochen hatten beide Patientengruppen vergleichbare Symptome und eine entsprechende mittlere Krankheitsaktivität (DAS28<sub>MTX/ADA</sub>, MW  $\pm$  SD: 3,0  $\pm$  1,2; DAS28<sub>MTX/PBO</sub>, MW  $\pm$  SD: 3,6  $\pm$  1,4; p = 0,41). Die MTX/ADA-Gruppe zeigte unter der Induktionstherapie eine schnellere Verbesserung der Funktion (MTX/ADA versus MTX/PBO: p = 0,0014) im HAQ-DI (health assessment questionnaire disability index<sup>98,99</sup>) und der physiologischen Lebensqualität (MTX/ADA versus MTX/PBO: p = 0,0002), ermittelt mit dem SF-36<sup>100</sup> (short form of quality of life 36-Score<sup>101</sup>). Des Weiteren war in der MTX/PBO-Gruppe in der Woche 48 eine etwas stärkere radiologische Progression (ermittelt mit dem

---

<sup>88</sup> Tak et al. (1997); S.221

<sup>89</sup> Smolen et al. (2010); S. 964 ff.

<sup>90</sup> Pazdur et al. (1998); S. 678 ff.

<sup>91</sup> Lard et al. (2001); S. 446 ff

<sup>92</sup> Boers (2003); S. 1771 ff.

<sup>93</sup> Raza et al. (2006); S. 849 ff.

<sup>94</sup> PBO, Placebo

<sup>95</sup> MW  $\pm$  SD, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

<sup>96</sup> DAS28; disease activity score an 28 Gelenken; zusammengesetzter Score aus Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke von insgesamt 28 untersuchten, C-reaktives Protein in mg/dl zur Ermittlung der Krankheitsaktivität: DAS28 = 0,56\* $\sqrt$ druckschmerzhaft + 0,28\* $\sqrt$ geschwollene Gelenke + 0,70 ln(BSG/CRP) + 0.014 Krankheitszustand

<sup>97</sup> Franssen und van Riel, Piet L C M (2009); S. 745-757

<sup>98</sup> HAQ, health assessment questionnaire

<sup>99</sup> Guillemin, Briancon und Pourel (1992); S. 71-77

<sup>100</sup> SF-36; short form of quality of life mit 36 Items

<sup>101</sup> Jenkinson, Wright und Coulter (1994); S. 7 ff.

SHS<sup>102,103</sup> und Ratingen-Score<sup>104</sup>) als in der ADA/MTX-Gruppe ( $SHS_{MTX/ADA}=2.6$  versus  $SHS_{MTX/PBO} = 6,4$ ;  $p = 0,03$ ; Ratingen Score<sub>MTX/ADA</sub> = 1,7 versus Ratingen Score<sub>MTX/PBO</sub> = 4,2;  $p = 0,01$ ) nachweisbar. Somit hatte die Biologikagruppe zum Studienende eine geringere Knochenzerstörung als die Patienten unter der MTX-Standardbehandlung. Es konnte somit nachgewiesen werden, dass eine frühe, intensive Biologika-Behandlung neben der Reduktion der Krankheitsaktivität unmittelbar dazu beiträgt, die Lebensqualität frühzeitig wieder herzustellen und die Knochenzerstörung zu unterbrechen.

#### **Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

---

<sup>102</sup> Sharp/van der Heijde score; SHS

<sup>103</sup> van der Heijde (1999); S. 743-745

<sup>104</sup> Rau et al. (1998); S. 2094 ff.

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation kann öffentlich und online nur über den Zuganglink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/72/6/844.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612



## 4. Treat to target

Aktuell steht das Behandlungsziel der RA mit dem Erreichen eines möglichst langen Intervalls der Remission im Mittelpunkt aller strategischen Überlegungen. Diese Zielvorstellung gilt vor allem für Patienten, bei denen eine RA erstmalig diagnostiziert wurde, aber auch bei chronischen Verläufen ist das Ziel inzwischen realistisch. Das Ziel kann vor allem mit einer engmaschigen Kontrolle der Krankheitsaktivität und daran angepassten Behandlungsstrategien erreicht werden.<sup>105,106</sup> Allerdings ist die Krankheitsaktivität bei einer RA unter einer Behandlung nicht an einem einzelnen Laborwert allein zu ermitteln, sondern es gibt eine Vielzahl an messbaren und nicht messbaren Kennzahlen, die bereits 2010 in den Managementempfehlungen unter Therapie bei RA-Patienten zusammenfassend dargestellt sind.<sup>107</sup> Um eine Remission zu erfassen und zu definieren, werden neben dem Krankheitsaktivitätsscore DAS28 weitere Messinstrumente empfohlen<sup>108,109</sup>, wie beispielsweise der simplified disease activity index (SDAI).<sup>110</sup>

**Tabelle 2: Remissionsscore bei der Rheumatoiden Arthritis<sup>111,112</sup>**

Simplified Disease Activity Index (SDAI); Remission $\leq 3,3$ im Summenscore aus:
Anzahl geschwollene Gelenke von 28 definierten Gelenken (jeweils links und rechts: PIP II-V-, MCP I-V-, Daumen-, Interphalangeal-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke)
Anzahl schmerzhafter Gelenke der 28 definierten Gelenke
Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf einer Visuellen Analog-Skala (VAS) von 0 bis 10
Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt auf einer VAS von 0 bis 10
CRP-Wert in mg/dl
<i>Proximale Interphalangealgelenke, PIP; Metacarpophalangealgelenke, MCP; C-reaktives Protein; CRP</i>

Die Entwicklung eines Gesamtmanagements der RA zeigt inzwischen erste Erfolge. Es ist zu erwarten, dass künftige Studienergebnisse eine weitere Teilhabe am Arbeitsleben und soziale Interaktionen der Patienten belegen werden. Bislang gibt es noch keine Empfehlung für eine Remissionserreichung, die das Absetzen von gut wirksamen Behandlungen empfiehlt, zumal es an Biomarkern fehlt, die eine Remission sicher anzeigen können. Der Nachweis und die Etablierung von Remissionsbiomarkern ist derzeit eine der aktuellen Fragestellungen in laufenden Studien. Die Dosisreduktion ist inzwischen eine Option der klinischen Therapieentscheidung bei RA-Patienten in Remission, die sicherlich zunehmend häufiger im Praxisalltag

<sup>105</sup> Grigor et al. (2004); S. 266, figure 2

<sup>106</sup> Smolen et al. (2014b); S. 494; table 1

<sup>107</sup> Smolen et al. (2010); S. 964 ff.

<sup>108</sup> Franssen, Creemers und van Riel, P L C M (2004); S. 1254

<sup>109</sup> Wells et al. (2009); S. 957

<sup>110</sup> Smolen et al. (2010); S. 298

<sup>111</sup> Felson et al. (2011); S. 581-582

<sup>112</sup> Aletaha et al. (2012); S. 1190 ff.

zwischen Patient und Arzt diskutiert wird.<sup>113,114</sup> Weltweit werden Empfehlungen und Strategien im RA-Management im Rahmen der treat-to-target-Initiative (T2T) diskutiert, definiert und als Empfehlung umgesetzt. Diese T2T-Empfehlungen werden auf der jeweiligen Landesebene an landestypische Versorgungsverhältnisse adaptiert und in den klinischen Alltag eingeführt. Die T2T-Initiative für die RA gilt derzeit als eine der größten gemeinsamen Aktionsbündnisse, um die Versorgungssituation in Europa zu verbessern. Neben Behandlungsstrategien werden sowohl Empfehlungen zur frühzeitigen Identifikation von Komorbiditäten, die Einleitung von Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Morbidität festgelegt als auch Maßnahmen erarbeitet, um den RA-Patienten in das Management aktiv als Handelnden und Mitentscheidenden einzubinden. Das Konzept „treat-to-target“ wurde bereits 1993 in der Behandlung des insulinabhängigen Diabetes mellitus zum Management der Erkrankung empfohlen und stehen als Studienergebnisse zur Verfügung.<sup>115</sup> Neben der Wirksamkeit des Erkrankungsmanagements werden sowohl die organisatorischen Herausforderungen im Zusammenspiel der oft interdisziplinären Akteure als auch der zusätzliche Aufwand an Zeit und Kosten betont.<sup>116</sup> Inzwischen wurden T2T-Konzepte auf weitere Erkrankungsbilder übertragen und adaptiert<sup>117,118,119,120,121,122</sup>, so dass eine Gesamtevaluation über die langfristigen Kosten und über den Gesamtnutzen erfolgen muss. In der Rheumatologie konnten für die RA bereits zusammenfassende Erkenntnisse im Erkrankungsmanagement als auch im Nutzen des T2T-Konzeptes herausgearbeitet werden, die in einer aktuellen Publikation zusammenfassend dargestellt werden.<sup>123</sup> In dieser Publikation wird berichtet, dass sich das T2T-Konzept auch bei etablierter RA<sup>124,125</sup> und bei älteren Patienten<sup>126</sup> im Nutzen erwiesen hat und sich durch eine Kombination aus intraartikulärer GC-Gabe mit csDMARDs ebenfalls das Behandlungsziel erreichen lässt.<sup>127</sup> Es wurde gezeigt, dass sich die Kosten für die Gesamtgesellschaft durch das Erkrankungsmanagement reduzieren lassen<sup>128</sup> und die konsequente Anwendung der T2T-Prinzipien zu einer Reduktion von Komorbiditäten führt.<sup>129,130</sup> Smolen fasste den Nutzen des T2T-Konzeptes, wie folgt zusammen<sup>131</sup>:

---

<sup>113</sup> Woodworth und den Broeder (2015); S. 545-547

<sup>114</sup> van Herwaarden et al. (2014); S. 8

<sup>115</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993); S. 84-85

<sup>116</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993); S. 84-85

<sup>117</sup> Bouguen et al. (2015); S. 1542-3565

<sup>118</sup> Chapurlat (2016); S. 381-383

<sup>119</sup> Coates und Helliwell (2016); S. 640-643

<sup>120</sup> Kiltz et al. (2016); [online]

<sup>121</sup> Mok (2016); S. 675-680

<sup>122</sup> Tanaka et al. (2016); [online]

<sup>123</sup> Smolen et al. (2014b); S. 494

<sup>124</sup> Gullick et al. (2012); S. 750

<sup>125</sup> Smolen (2016); S. 298

<sup>126</sup> Sugihara et al. (2015); S. 800 ff.

<sup>127</sup> Horslev-Petersen et al. (2016); S. 1648 ff.

<sup>128</sup> Santos-Moreno et al. (2015); S. A808, B11, Abstract

<sup>129</sup> Nurmohamed (2015); S. 1414

<sup>130</sup> Solomon et al. (2015); S. 1453

<sup>131</sup> Smolen (2016); S. 298 (angepasste Übersetzung und adaptiert)

### Schlüsselpunkte

T2T (treat-to target) ist ein neues Paradigma, das das Erreichen optimaler Ergebnisse bei rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasisarthritis und möglicherweise auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen ermöglicht.

T2T basiert auf Evidence, die bei Patienten mit früher und etablierter RA als auch mit Psoriasisarthritis erhoben wurde.

T2T beinhaltet die regelmäßige Messung der Krankheitsaktivität unter Verwendung von Verbundmessparametern, die den Gelenkstatus, die klinische und vereinfachte Messung der Krankheitsaktivität (clinical disease activity index, CDAI und simplify disease activity index, SDAI) beinhalten, und zuverlässige und einfache Instrumente für Therapien (einschließlich Interleukin-6 und Janus-Kinase-Hemmer) als auch über alle Krankheitsaktivitätszustände, einschließlich der ACR-EULAR Remission<sup>132</sup>, bereitstellt.

T2T beinhaltet die Anpassung der Therapie, wenn der angestrebte Krankheitsaktivitätszustand nicht erreicht wurde. Das erfordert nicht notwendigerweise die Verwendung von biologischen Mitteln, denn viele T2T-Studien haben den erheblichen Nutzen für den Patienten nur auf herkömmliche synthetische DMARDs<sup>133</sup>, wie Methotrexat (MTX) und Glukokortikoide (GC), auf die Einhaltung die Strategie belegt. Die Strategie zeigt die Art von Medikamenten und ist der wichtigste Schlüssel zum Erfolg.

T2T empfiehlt die regelmäßige Einschätzung der Krankheitsaktivität, wie etwa nach drei Monaten, wenn eine Verbesserung der Krankheitsaktivität von 80 % in hohem Maße prädiktiv ist für das Erreichen des Behandlungszieles einer geringen Krankheitsaktivität oder einer Remission. Das Ziel und die Instrumente können an die jeweiligen spezifischen Umstände angepasst werden, wie bei Patientenfaktoren und Risiken.

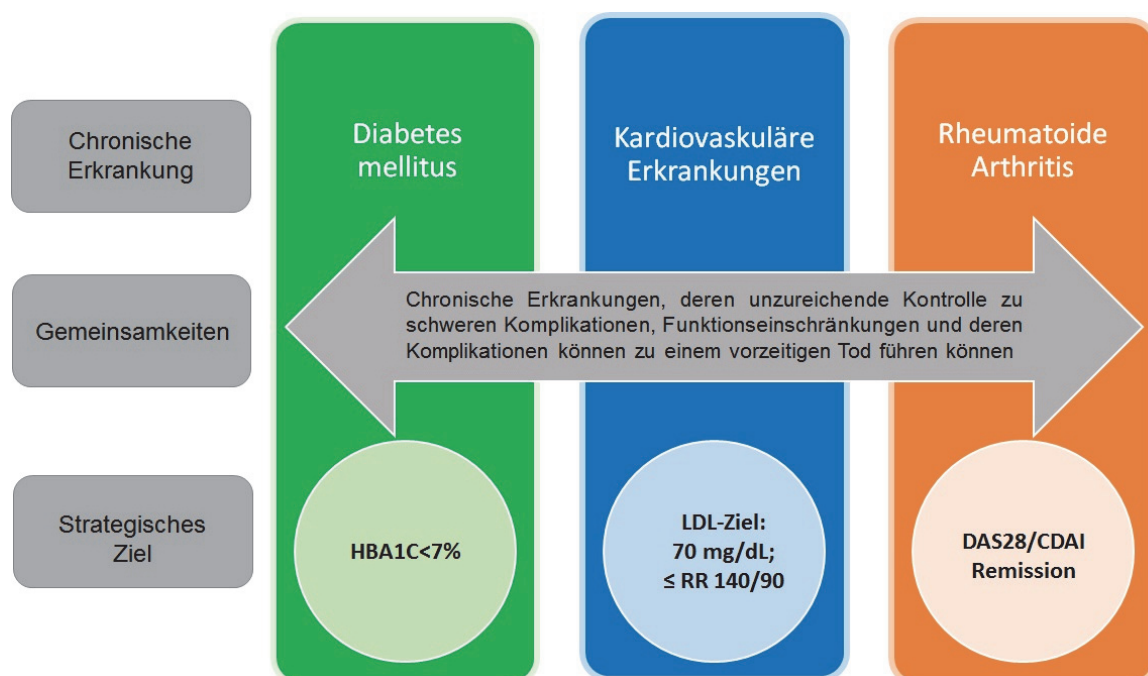
---

<sup>132</sup> ACR-EULAR; American College of Rheumatology-European Union League against Rheumatism

<sup>133</sup> DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs

## 5. Die RA als systemische Erkrankung mit verschiedenen Komorbiditäten

Die RA wird in der Diskussion um die Verbesserung der Versorgungssituation ebenso fokussiert, wie Diabetes mellitus, Krebs-, kardiovaskuläre, psychische und neurologische Erkrankungen, also vor allem chronische Krankheitsbilder, die mehr als sechs Wochen andauern und somit volkswirtschaftlich eine einflussnehmende Bedeutung haben (Abbildung 3).<sup>134</sup> Zu den wichtigsten Charakteristika der RA zählen die Gelenkzerstörung, der Funktionsverlust, die Verminderung der Lebensqualität als auch der Arbeitsfähigkeit.<sup>135</sup> Zahlreiche bereits bestehende chronische Erkrankungen werden im Verlauf häufig von weiteren Erkrankungen (Begleiterkrankungen) betroffen. Bei Auftreten von zwei oder mehreren chronischen Erkrankungen wird jede Begleiterkrankung als Komorbidität bezeichnet. Die Existenz von Komorbiditäten ist gleichzeitig oder unabhängig voneinander oder voneinander abhängig (stehen zueinander in Verbindung, Verursachung der einen Erkrankung durch die andere, etc.).<sup>136,137</sup>



*HbA1c, prozentualer Anteil glykosylierter Hämoglobine am gesamten Hämoglobin; %, Prozent; LDL, Low Density Lipoprotein; mg, Milligramm; dL, Deziliter; RR, Blutdruck nach Riva-Rocci; DAS28, disease activity score ermittelt an 28 Gelenken; CDAI, clinical disease activity index*

**Abbildung 3: Treat to target am Beispiel verschiedener Erkrankungen**

RA-Patienten leben mit ihrer chronischen Erkrankung inzwischen länger, somit steigt die durchschnittliche Lebenserwartung zunehmend. Inzwischen sind dabei auch die Therapieerfolge auf die Gesamtlebenserwartung der RA-Patienten in den Registern sichtbar. Limitierend auf die Lebenserwartung ist nicht nur die RA-Erkrankung selbst, sondern auch die Komorbiditäten in ihrer Anzahl, Dauer und Suffizienz der jeweiligen Früherkennung als auch Behandlung.<sup>138</sup> Eine Auswahl wichtiger Komorbiditäten und ihrem Management wird nachfolgend beispielhaft für die RA beschrieben.<sup>139</sup>

<sup>134</sup> Atar, Birkeland und Uhlig (2010); S. 629

<sup>135</sup> Pincus, Kavanaugh und Sokka (2004); S. S2-S4

<sup>136</sup> Feinstein (1970); S. 455-468

<sup>137</sup> Jakovljevic und Ostojic (2013); S. 18-28

<sup>138</sup> Charles-Schoeman et al. (2016); S. 4

<sup>139</sup> Smolen et al. (2014b); S. 494 ff.

### 5.1. Kardiovaskuläre Herzerkrankungen

Das Risiko der erhöhten Mortalität ist bei RA-Patienten als Folge einer koronaren Herzerkrankung (KHK) erhöht. Traditionelle, dabei bestimmende Risikofaktoren, wie die Dauer der KHK, Nikotinabusus, der arterielle Hypertonus, der Einfluss des Body-Mass-Index (BMI), aber auch weitere Komorbiditäten (Gefäßerkrankungen, Malignome, Diabetes mellitus, Demenz, etc.) bei RA-Patienten können die Mortalitätsrate ebenso wie bei der Normalbevölkerung verändern.<sup>140,141,142</sup> Hinzu kommen RA spezifische Einflussfaktoren, wie die Seropositivität der rheumatologischen Antikörper (RF, ACPA) und laborchemische Marker der Entzündungsaktivität, u. a. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).<sup>143</sup> Die Prävalenz einer KHK ist bei RA-Patienten mit Diabetes Typ II-Patienten vergleichbar. Wenn eine Remission im clinical disease activity index (CDAI) erreicht wird, fällt das kardiovaskuläre Risiko um 53 % und mehr<sup>144,145</sup> im Vergleich zur Remission ermittelt mit dem DAS28 (DAS28<2,6).<sup>146</sup> Als Ursache der KHK-Häufung wird angenommen, dass die RA begleitende Entzündungsaktivität arteriosklerotische Umbauprozesse triggert, insbesondere dann, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.<sup>147</sup> Darüber hinaus ist bei RA-Patienten eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms meist bei Patienten mit einer langjährigen Erkrankungsdauer, erhöhter Entzündungsaktivität, anderen Komorbiditäten und unter Einnahme von höheren stoffwechselerändernden Medikamentenmengen nachgewiesen. Interessanterweise ist eine zugrundeliegende Insulinresistenz als eine der KHK-Ursachen bei frühen RA-Patienten in den ersten sechs Monaten der Erkrankung häufig nicht nachweisbar, sondern scheint eher abhängig von der Symptombdauer und der Gewichtszunahme in der Erkrankungsfolge zu sein.<sup>148</sup>

### 5.2. Arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus gehört ebenso wie die Hypercholesterinämie zu den bekannten Risikofaktoren einer KHK, die bei RA-Patienten das Gesamtrisiko für die Entwicklung einer KHK neben typischen Krankheitsaktivitätskennzahlen (BSG; C-reaktives Protein, CRP) erhöhen.<sup>149,150,151,152,153</sup>

Gerade diese kardiovaskulären Risikofaktoren gehören in der Rheumatologie zu denen, die oft unterdiagnostiziert und untertherapiert sind.<sup>154</sup> Aufgrund der Bedeutung der KHK bei RA-Patienten auf die Mortalität wurde von der EULAR<sup>155</sup> 2010 ein KHK-angepasstes Management entsprechend der jeweiligen Risikofaktoren für die RA und andere entzündliche Gelenkerkrankungen empfohlen.<sup>156</sup> In Dänemark wurde kürzlich eine randomisierte, Endpunkt verblindete

---

<sup>140</sup> Maradit-Kremers et al. (2005); S. 728

<sup>141</sup> van Halm et al. (2009); S. 1398

<sup>142</sup> Charles-Schoeman et al. (2016); S. 4

<sup>143</sup> Maradit-Kremers et al. (2005); S. 728

<sup>144</sup> Barber et al. (2015); S.169–179

<sup>145</sup> Solomon et al. (2015); S. 1453

<sup>146</sup> Thiele et al. (2013); S. 1196, table 1

<sup>147</sup> Kerola et al. (2013); S. 828

<sup>148</sup> Manrique-Ariza et al. (2016); S. 48 ff.

<sup>149</sup> Maradit-Kremers et al. (2005); S. 728

<sup>150</sup> Avina-Zubieta et al. (2008); S. 1695

<sup>151</sup> Graf et al. (2009); e6242.

<sup>152</sup> van Halm et al. (2009); S. 1397

<sup>153</sup> van Breukelen-van der Stoep, D F et al. (2013); S. 166

<sup>154</sup> van Breukelen-van der Stoep, Deborah F et al. (2016); S. 1212 ff.

<sup>155</sup> EULAR, European League Against Arthritis and Rheumatism

<sup>156</sup> Peters et al. (2010); S. 325-331

Studie<sup>157</sup> in zehn ambulanten Einrichtungen initiiert. In dieser Studie wird ein systematisches Management der KHK-Risikofaktoren neben dem allgemeinen RA-Management mit einem Follow up über fünf Jahre des kombinierten primären Endpunktes aus Tod, kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und kardialer Revaskularisation bei 300 therapienaiven Patienten mit einer frühen RA geprüft.<sup>158</sup> Die Effekte auf die Mortalität dieses umfassenden systematischen Managements bleiben abzuwarten. Interessanterweise erhöhen für den Patienten selbst noch asymptomatische kardiale Veränderungen das Mortalitätsrisiko, die bei hypertensiven RA-Patienten häufiger als bei normotensiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden auftreten. Des Weiteren zeigen sich bei den hypertensiven RA-Patienten häufiger eine höhere Entzündungsaktivität, ein höheres Alter und ein Diabetes mellitus, so dass auch die Regulation der RA-Krankheitsaktivität auf den Schweregrad der arteriellen Hypertonie Einfluss nimmt.<sup>159,160</sup> Gerade hinsichtlich des Risikomanagements sind zahlreiche neue Erkenntnisse bei RA gesammelt worden, die zur Schlussfolgerung führt, dass insgesamt die interdisziplinäre Kommunikation und Zusammenarbeit in der Versorgung verbessert werden muss.<sup>161</sup>

### 5.3. QN2: Die Prävalenz von Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. Die COMORA-Studie.

#### Publikation QN2:

Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H., Casado G., Detert J., El-Zorkany B., Emery P., Hajjaj-Hassouni N., Harigai M., Luo S.F., Kurucz R., Maciel G., Mola E.M., Montecucco C.M., McInnes I., Radner H., Smolen J.S., Song Y.W., Vonkeman H.E., Winthrop K. & Kay J.: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.

Zwischen 2011 und 2012 erfolgte eine Untersuchung der Prävalenz verschiedener Komorbiditäten bei 4.586 RA-Patienten in 17 beteiligten Ländern. Ziel war es, in jedem Land mindestens 200 RA-Patienten zu rekrutieren, so dass die Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin sich mit 209 RA-Patienten (Frauenanteil: 73 %; mittleres Alter: 59 ± 12 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer: 10 ± 8 Jahre) an dieser sowohl organisatorisch als auch inhaltlich umfangreichen Datenerhebung beteiligen konnte. Aus der Analyse der Daten wurden unter der Federführung von Maxime Dougados die ersten Studienergebnisse 2013 erstmalig publiziert.<sup>162</sup> Ischämische kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) wurden bei 6,0 % der RA-Patienten anamnestisch erhoben (95% CI: 5,3 %-6,8 %). Eine erhöhte Prävalenz von verschiedenen Risikofaktoren für sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch die mit einer RA assoziiert waren, zeigten die Risikofaktoren, die bekannter Weise für die KHK auch sonst prädisponieren, wie ein erhöhter Framingham Risiko Score (42,8 %; 95% CI: 41,2 %-44,3 %), arterielle Hypertonie (40,4 %; 95% CI: 38,9 %-41,9 %) und Hypercholesterinämie (31,7 %; 95% CI: 30,3 %-33,2 %). Darüber hinaus stellte sich eine erhebliche Variabilität in den teilnehmenden Ländern dar, so lag

---

<sup>157</sup> Svensson et al. (2016); Veröffentlichung des Studienprotokolls, Trial Registration Number: NCT02246257; e009134

<sup>158</sup> Svensson et al. (2016); e009134

<sup>159</sup> Midtbo et al. (2016b); S. 300 ff.

<sup>160</sup> Midtbo et al. (2016a); S. 4, table 2

<sup>161</sup> Barber et al. (2015); S. 169-179

<sup>162</sup> Dougados et al. (2014); S. 62-68

beispielsweise die Prävalenz des Rauchens bei 3 % in Marokko und bei 48 % in Österreich. Die Prävalenzen für Deutschland ergaben für Nikotinabusus 19 %, für eine positive Familienanamnese 17 %, für den arteriellen Hypertonus 49 %, für Diabetes mellitus 14 %, für Dyslipidämie 31 % und 51 % für einen Framingham Score > 20 %.<sup>163</sup> Gerade im Hinblick auf diese Risikofaktoren ergibt sich auch für Deutschland die Konsequenz, Strategien im Management dieser Risikofaktoren und Komorbiditäten zu erarbeiten und die Versorgung der RA-Patienten zu verbessern.

### **Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

---

<sup>163</sup> Dougados et al. (2014); supplementary files: table 8;

[http://ard.bmj.com/content/suppl/2013/10/04/annrheumdis-2013-204223.DC1/annrheumdis-2013-204223supp\\_tables.pdf](http://ard.bmj.com/content/suppl/2013/10/04/annrheumdis-2013-204223.DC1/annrheumdis-2013-204223supp_tables.pdf)

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/73/1/62.long>

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

#### 5.4. Schlafstörungen und Fatigue

Die zentralnervöse Steuerung ist direkt mit der Immunfunktion und dessen Interakteure (u. a. Zytokine) verbunden.<sup>164</sup> Das betrifft vor allem auch die homöostatische Regulation des Schlaf- und Wachzustandes als auch der daran gebundenen Verhaltenssteuerung. Inzwischen ist bekannt, dass eine Reihe von pro- und inflammatorischen Zytokinen (u. a. TNF-[alpha] $\alpha$ , IL [Interleukin]-1, IL-6, IL-12 und IL-17) die Schlaf-Wach-Regulation beeinflussen und in zahlreiche andere biologische Aktivitäten involviert sind.<sup>165,166</sup> Abweichungen von diesen Regulationsprozessen können zu klinisch manifesten, oft psychopathologischen und subjektiven Symptomen führen, wie bspw. Müdigkeit (Fatigue), Schmerzen, Depressionen und Angststörungen.<sup>167</sup> Über einen längeren Zeitraum anhaltend, wird nicht nur die rheumatische Erkrankung im Verlauf beeinflusst, sondern es können sich neue Komorbiditäten entwickeln bzw. vorhandene im Verlauf negativ beeinflusst werden (z. B. Einfluss auf den arteriellen Hypertonus oder auf die KHK).<sup>168,169</sup> Konsequenzen aus länger anhaltenden Schlafstörungen oder Fatigue-Symptomen beziehen sich nicht nur auf die Erkrankung selbst, sondern wirken sich ebenso auf die physikalische Funktion, auf die kognitive und emotionale Funktion und letztlich auch auf die sozialen Beziehungen der Patienten aus.<sup>170</sup> Die OMERACT 8<sup>171</sup> nahm in ihren Empfehlungen das Symptom Fatigue als einen wichtigen Einflussfaktor der RA auf und unterstrich damit die Bedeutsamkeit der Fatigue-Symptomatik.<sup>172</sup> Mit der zunehmenden Entwicklung der Biologikatherapien eröffnete sich die Möglichkeit nicht nur die Krankheitsaktivität zu verbessern, sondern gleichermaßen einen Einfluss auf die Fatigue-Symptomatik zu nehmen.<sup>173,174,175</sup>

#### 5.5. QN3: Die Assoziation von Fatigue, Komorbiditätenbelastung, Krankheitsaktivität, Funktion und Bruttoinlandsprodukt bei RA-Patienten-Quest-RA-Programm

##### Publikation QN3

Grøn K.L., Ornbjerg L.M., Hetland M.L., Aslam F., Khan N.A., Jacobs J.W., Henrohn D., Rasker J.J., Kauppi M.J., Lang H.C., Mota L.M., Aggarwal A., Yamanaka H., Badsha H., Gossec L., Cutolo M., Ferraccioli G., Gremese E., Bong Lee E., Inanc N., Direskeneli H., Taylor P., Huisman M., Alten R., Pohl C., Oyoo O., Stropuviene S., Drosos A.A., Kerzberg E., Ancuta C., Mofti A., Bergman M., Detert J., Selim Z.I., Abda E.A., Rexhepi B. & Sokka T.: The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. Clin Exp Rheumatol. 2014 Nov-Dec;32(6):869-77. Epub 2014 Oct 20.

Das QUEST-RA-Programm als ein internationales Register wurde im Jahr 2005 eingerichtet, um RA-Patienten einer quantitativen Beurteilung in derzeit 104 Einrichtungen aus insgesamt 34 Ländern regelmäßig im Verlauf zu unterziehen.<sup>176</sup>

---

<sup>164</sup> Moldofsky (2010); S. 62-63

<sup>165</sup> Moldofsky (2010); S. 62-63

<sup>166</sup> Norheim, Jonsson und Omdal (2011); S. 1012 ff.

<sup>167</sup> Nicassio et al. (2012); S. 5 ff.

<sup>168</sup> Hollan et al. (2015); S.87

<sup>169</sup> Katz et al. (2016); S.87

<sup>170</sup> Oude Voshaar, Martijn A H et al. (2015); S. 416 ff.

<sup>171</sup> OMERACT, Outcome MEasurement in Rheumatology Clinical Trials

<sup>172</sup> Kirwan et al. (2007); S. 1174-1177

<sup>173</sup> Campbell et al. (2012); S. 720

<sup>174</sup> van Hoogmoed et al. (2013); S. 17

<sup>175</sup> Minnock et al. (2015); S. 1863 ff.

<sup>176</sup> Sokka et al. (2007); S. 1491-1496

Bis 2012 konnten so 9.874 RA-Patienten eingeschlossen und durch das SPERA-Protokoll bewertet werden. Dazu gehört ein Patientenfragebogen über vier Seiten und ein Fragebogen für den jeweiligen behandelnden Kliniker über drei Seiten.<sup>177,178</sup>

24,4 % der Patienten hatten einen Fatigue-Score von mehr als sechs.<sup>179</sup> Dabei zeigten sich Unterschiede im Fatigue-Score, die abhängig von der Anzahl der Komorbiditäten waren. In Abwesenheit von Komorbiditäten betrug der Score 2,8 und 5,3 ab einer Anzahl von fünf Komorbiditäten und mehr.<sup>180</sup>

Ebenso stieg der mittlere Fatigue-Score mit zunehmender Krankheitsaktivität (bei einem DAS28  $\leq$  3,2 war der Fatigue-Score 2,2; bei einem DAS28  $\geq$  5,2 betrug der Score 5,8).<sup>181</sup> Fatigue ist bei RA ein sehr häufig berichtetes Symptom und möglicherweise durch eine bessere Versorgung der Komorbiditäten beeinflussbar.

Es zeigte sich in dieser Untersuchung, dass in Ländern mit einem niedrigen Bruttoinlandsprodukt sowohl die Höhe der Krankheitsaktivität, die Anzahl der Komorbiditäten, der HAQ und der Schmerzlevel größer waren und somit auch der Fatigue-Score als in den Ländern mit einem hohen Bruttoinlandsprodukt. Neben gesamtgesellschaftlichen Aktivitäten zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung sind direkt symptomorientierte Maßnahmen, um das Management der RA-Patienten zu verbessern, noch zu überprüfende Veränderungen der Behandlungsstrategien mit dem Ziel, bspw. die Schlafqualität zu verbessern.

### Copyright-Hinweis

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

---

<sup>177</sup> Pincus, Brooks und Callahan (1999); S.473 ff.

<sup>178</sup> Sokka et al. (2007); S. 1491-1496

<sup>179</sup> Grøn et al. (2014); S. 3

<sup>180</sup> Grøn et al. (2014); S. 4

<sup>181</sup> Grøn et al. (2014); S. 4



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation kann öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7912>

CER7260

### 5.6. QN4: Wirksamkeit der Behandlung mit Etanercept im Vergleich zu MTX auf die Schlafqualität, Fatigue-Symptomatik und ausgewählten Immunparametern bei aktiven RA-Patienten

#### Publikation QN4:

Detert J., Dziurla R., Hoff P., Gaber T., Klaus P., Bastian H., Braun T., Schellmann S., Penzel T., Fietze I., Loeschmann PA., Jaehnig P., Straub RH., Burmester G.R. & Buttgerit F.: Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jun 22. [Epub ahead of print].

Diese Studie untersuchte, inwiefern die Schlafqualität durch unterschiedliche medikamentöse Behandlungen beeinflusst werden und somit einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität als auch das allgemeine Befinden des RA-Patienten nehmen kann. 36 RA-Patienten, die entsprechend der Therapieempfehlung der DGRh<sup>182</sup> entweder eine Basistherapie mit MTX oder eine zusätzliche Behandlung zu ihrer Basistherapie mit dem TNFi Etanercept (ETA) von ihrem behandelnden Arzt als Empfehlung erhielten und geplant damit beginnen sollten, wurden jeweils zwei Gruppen zugeordnet (MTX-Gruppe mit n = 19, ETA-Gruppe mit n = 17). Die Gruppen wurden über 16 Wochen durch polysomnographische Untersuchungen zur Baseline, zur Woche 8 und 16 regelmäßig in ihrer Schlafqualität in einem Schlaflabor kontrolliert. Die Polysomnographie wurde entsprechend des internationalen Standards von qualifiziertem Personal durchgeführt. Die Schlafeffizienz stieg in der ETA-Gruppe von 79,3 % zur Baseline auf 86,5 % in der Woche 16 ( $p \leq 0,01$ ) im Vergleich zur MTX-Behandlungsgruppe (Baseline: 84 %; Woche 16: 83 %) an. Gleichzeitig vergrößerte sich das Intervall der Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST;  $p \leq 0,1$ ) und der S2-Schlafphase ( $p \leq 0,01$ ). Dagegen nahmen die Intervalle der Wachzeiten nach Schlafbeginn ( $p \leq 0,01$ ) in der ETA-Gruppe deutlich bis zur Woche 16 ab. Die Parameter in der MTX-Gruppe unterlagen keiner signifikanten Veränderung. Die physische ( $p \leq 0,02$ ) und mentale Fatigue-Symptomatik ermittelt aus 20 Items des MFI-20<sup>183</sup> verbesserten sich ebenfalls in der ETA-Gruppe von der Baseline bis zur Woche 16 ( $p \leq 0,05$ ). Der HAQ-Score, die Gesamtlebensqualität (SF-36 gesamt), die physische Lebensqualität (physischer SF-36) stiegen in beiden Gruppen bis zur Woche 16 deutlich, während die mentale Lebensqualität in beiden Gruppen unbeeinflusst blieb. Beide Gruppen zeigten eine Abnahme des CRP über die Behandlungszeit von 16 Wochen (MTX-Gruppe:  $p \leq 0,1$ ; ETA-Gruppe:  $p \leq 0,02$ ). Der DAS28 verringerte sich in beiden Gruppen, jedoch war der Effekt nicht signifikant. Proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und TNF und ausgenommen IL-17, waren bei den Patienten zur Baseline erhöht und nahmen bis zur Woche 16 als Zeichen einer wirksamen Behandlung ab. Interessanterweise zeigten Patienten der ETA-Gruppe von Beginn an einen deutlich höheren TNF-Spiegel, möglicherweise als Ausdruck der hier bereits schon länger andauernden Erkrankung im Gegensatz zur MTX-Behandlungsgruppe. Zahlreiche andere untersuchte proinflammatorische und inflammatorische Zytokine und Zellen des Entzündungsprozesses stellten zwar ein tendenzielles Verhalten dar, allerdings ohne deutliche Unterschiede innerhalb dieses hypothesengenerierenden, neuroendokrinologisch-immunologischen Begleitprojektes im Rahmen dieser klinischen Studie. Diese geringfügigen Abweichungen sollten in künftigen Studien an größeren Fallzahlen gezielt in ihrer Aussagekraft überprüft werden (u. a. CD3+/CD8+ zytotoxische T-Zellen, IL-6, MIP-1 $\beta$ <sup>184</sup>, Neuropeptid Y, 17 $\beta$ -Estradiol). Wie inzwischen zahlreiche Studienergebnisse belegen, werden klinische Symptome der RA-Erkrankung als auch die Lebensqualität und die Funktion der Patienten unter TNFi deutlich verbessert. Die

<sup>182</sup> DGRh, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

<sup>183</sup> MFI, multidimensional fatigue inventory

<sup>184</sup> MIP-1 $\beta$ , macrophage inflammatory protein-1 beta

Effekte bezogen auf die Schlafqualität sind in wenigen Studien mit einer bisher unterschiedlichen Methodik untersucht worden.<sup>185,186</sup> Viele Zusammenhänge sind gerade im Hinblick auf gezielte Lösungsansätze zur Verbesserung dieser Beschwerden, u. a. auch auf die Fatigue-Symptomatik, weiterhin unzureichend untersucht.<sup>187,188</sup> Neben dem Zusammenhang von Müdigkeit mit Veränderungen der proinflammatorischen Zytokine<sup>189</sup> wird auch ein Zusammenhang zur Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse angenommen.<sup>190,191</sup> Dieser Zusammenhang kann erklärend für weitere Symptome, wie Depressionen, körperliche Fitness, aber auch Schlafstörungen sein<sup>192</sup>, die durch den Cortisolspiegel beeinflussbar sind.<sup>193</sup> Bei der Interpretation der Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass die Schlafqualität zum Zeitpunkt der Baseline in beiden Gruppen trotz unterschiedlicher Erkrankungsdauern im Vergleich zur Normalbevölkerung interessanterweise als insgesamt gut zu beurteilen ist, so dass Auswirkungen auf die Fatigue-Symptomatik möglicherweise ursächlich in den einzelnen Schlaf- oder Aufwachphasen zu suchen sind. So zeigten sich in diesem Projekt solche phasenbezogenen Veränderungen in der Häufigkeit des Aufwachens nach dem Einschlafen (WASO, wake time after sleep onset) oder in der S2-Schlafphase möglicherweise mit direkter Auswirkung auf die Schlafqualität. Aufgrund der ermittelten guten Ausgangswerte als auch geringen Fallzahlen in dieser Pilotstudie sind Effekte bzw. Wirkungen der Therapien auf die Schlafqualität in diesem Projekt nur begrenzt darstellbar. Diese Einflussfaktoren auf den Nachweis solcher Effekte sind in der Definition von Einschlusskriterien in künftigen Studienvorhaben zu berücksichtigen. Dazu gehört auch der Einfluss des subjektiven Schmerzerlebens, der Schmerzchronifizierung und der effektiven Schmerzbehandlung, wobei der Schmerz in bidirektionaler Beziehung zu Schlafstörungen steht.

### Copyright-Hinweis

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

---

<sup>185</sup> Vgontzas et al. (2004); S. 4411 ff.

<sup>186</sup> Thaci et al. (2014); S. 902 ff.

<sup>187</sup> Fragiadaki et al. (2012); S. 61 ff.

<sup>188</sup> van Hoogmoed et al. (2013); S. 18 ff.

<sup>189</sup> Fragiadaki et al. (2012); S. 61

<sup>190</sup> Aggarwal et al. (2014); S.450

<sup>191</sup> Generaal et al. (2014); S 4 ff.

<sup>192</sup> Wolfe, Hawley und Wilson (1996); S. 1407-1417

<sup>193</sup> Buttgerit et al. (2013); S. 208

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9863>

CER8896

### 5.7. Parodontitis

In den letzten Jahren wurde die Parodontitis als Komorbidität intensiv bei rheumatischen Erkrankungen als Einflussfaktor untersucht. Die chronische Entzündung in Form der Parodontitis führt in der Folge sowohl zur Zerstörung des Zahnhalteapparates als auch zum Rückgang des Zahnfleisches und zur Zahnlockerung. Wird die Parodontitis nicht erkannt und suffizient behandelt, kann es zum Abbau des Kieferknochens und zum Zahnverlust kommen.<sup>194</sup> Eine Ursache dafür ist der sogenannte Biofilm, eine Ansammlung von Mundhöhlenbakterien als Belag an den Zähnen zur Parodontitis führt. Dabei können die Bakterienarten im Verlauf wechseln bzw. sich verschiedene Bakterien so stark vermehren, dass sie zu einer Fehlbesiedlung führen. Bei rheumatischen Erkrankungen ist das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* im Fokus der Untersuchungen. Es wird vermutet, dass *Porphyromonas gingivalis* einen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf hat als auch einige pathogenetische Gemeinsamkeiten zur RA aufweist.<sup>195</sup>

### 5.8. QN5: Assoziationen der RA, oralen Hygiene und Parodontitis

#### Publikation QN5:

Pischon N., Pischon T., Kröger J., Gülmez E., Kleber B.M., Bernimoulin J.P., Landau H., Brinkmann P.G., Schlattmann P., Zernicke J., Buttgerit F. & Detert J.: Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008 Jun;79(6):979-86. doi: 10.1902/jop.2008.070501.

In dieser Querschnittstudie wurden anhand der Erhebung des Zahnstatus 57 RA-Patienten und vergleichend 52 gesunde Teilnehmer alters- und geschlechtsgematcht untersucht. Ziel war die Untersuchung der Assoziation zwischen der RA, der oralen Hygiene und der Parodontitis. Nach der Erhebung potentieller Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten beider Erkrankungen (u. a. Nikotin- und Alkoholabusus, Bildungsstand, BMI, KHK, Osteoporose, Diabetes mellitus) erfolgte eine zahnmedizinische Untersuchung. Dabei wurden standardisierte Mundhygiene-, Parodontal- und Zahnstatusparameter erhoben. Bei RA-Patienten wurden darüber hinaus Kennzahlen, wie der DAS28, der HAQ-DI und weitere anamnestische Daten zur Erkrankung (Erstdiagnosedatum, Medikamentenanamnese) evaluiert. Als typische parodontologische Entzündungszeichen stellten sich bei RA-Patienten deutlich höhere Abweichungen in den zahnmedizinischen Untersuchungsindices (Plaque-, Gingivalindex, Taschentiefen, Sondierungsblutungen, Attachmentverlust) dar. Insgesamt bestand bei RA-Patienten ein 8fach höheres Risiko für die Entwicklung einer Parodontitis. Nach weiterer Adjustierung für den Plaque- und Gingivalindex sank die Odds-Ration auf 5,2, blieb aber statistisch signifikant. Die Ergebnisse der parodontologischen Parameter waren über alle Altersgruppen gleich verteilt. Dagegen beeinflussten RA-spezifische Kennzahlen in der Erhebung, wie die Krankheitsaktivität, Entzündungswerte, aktuelle eingenommene antirheumatische Medikamente die Prävalenz nicht. Ein aktuelles systematisches Review und Meta-Analyse zeigte anhand von 17 Studien mit insgesamt 153.492 Teilnehmer, die RA-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden und in vier Studien 1.378 RA-Teilnehmern im Vergleich zu Patienten mit einer Osteoarthritis verglichen, ein erhöhtes Risiko bei RA-Patienten (relatives Risiko: 1,13; 95% CI: 1,04, 1,23; p = 0,006; n = 53.277). Sie hatten dabei eine signifikant erhöhte mittlere Sondierungstiefe, ein erhöhtes Blutungsrisiko auf das Sondieren (BOP) und höhere Absolutwerte im klinischen Attachmentverlust.<sup>196</sup> Interessanterweise gab es zwischen RA- und der Osteoarthritispatienten keinen Unterschied in der Prävalenz der Parodontitis.<sup>197</sup> Solche Auswertungen sind aufgrund der unter-

---

<sup>194</sup> Detert et al. (2010); S. 1-3

<sup>195</sup> Detert et al. (2010); S. 3-7

<sup>196</sup> Fuggle et al. (2016); S. 7, table 3, figure 2

<sup>197</sup> Fuggle et al. (2016); S. 7, table 3, figure 2

schiedlichen Methoden, Definitionen der Erkrankungsbilder und durch die sehr variable Ausprägung beider Erkrankungsbilder selbst schwierig in der Interpretation.<sup>198</sup> Jedoch muss man aus den Untersuchungen schlussfolgern, dass die Parodontitis bei RA-Patienten als sehr wichtige Komorbidität gilt, die im interdisziplinären Management der Versorgung noch einer weiteren Verbesserung bedarf. Vor allem, wenn man dabei berücksichtigt, dass bislang nur 42 % der RA-Patienten die Mindestempfehlung einer jährlichen zahnärztlichen Kontrolle umsetzen.<sup>199</sup>

### **Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501](http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501)

---

<sup>198</sup> Fuggle et al. (2016); S. 8

<sup>199</sup> Dougados et al. (2014); S. 66, figure 3

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&DOI:10.1902/jop.2008.070501)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501](http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501)

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.jonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.jonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

DOI: 10.1902/jop.2008.070501

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

[http://www.jonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501](http://www.jonline.org/doi/abs/10.1902/jop.2008.070501?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&DOI: 10.1902/jop.2008.070501)

### 5.9. QN6: Parodontale Erkrankungen bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondyloarthritis

#### Publikation QN6:

Pischon N., Pischon T., Gülmez E., Kröger J., Purucker P., Kleber B.M., Landau H., Jost-Brinkmann P.G., Schlattmann P., Zernicke J., Burmester G.R., Bernimoulin J.P., Buttgerit F. & Detert J.: Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):34-8. doi: 10.1136/ard.2008.097212. Epub .

Zum Zeitpunkt dieser Studie war bislang unzureichend untersucht, ob die erhöhte Prävalenz einer Parodontitis bei RA-Patienten ein Charakteristikum der Erkrankung selbst ist oder andere entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen ebenso betroffen sind. Es wurden in dieser Studie 48 Patienten mit der Diagnose einer ankylosierenden Spondyloarthritis (AS) nach den modifizierten New York Kriterien<sup>200</sup> (34 Männer, 14 Frauen, mittleres Alter:  $40,4 \pm 11,7$  Jahre) im Vergleich zur 48 gesunden Kontrollteilnehmern alters- und geschlechtsgemacht ( $39,8 \pm 12,1$  Jahre) untersucht. Potentielle Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten (u. a. Nikotin- und Alkoholabusus, Bildungsstand, BMI, KHK, Osteoporose, Diabetes mellitus) wurden erhoben, gefolgt von einer zahnmedizinischen Untersuchung mit einer standardisierten Mundhygiene-, Parodontal- und Zahnstatusparameter. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem BASDAI<sup>201</sup> und die klinische Untersuchung der Wirbelsäule wurde mit dem BASMI<sup>202</sup> ermittelt. Des Weiteren wurden anamnestische Daten zur Erkrankung dokumentiert (Erstdiagnosedatum, Medikamentenanamnese). AS-Patienten hatten im Ergebnis 6,81-fach erhöhtes Risiko an einer Parodontitis zu erkranken als die gesunden Kontrollteilnehmer. Es zeigte sich bei diesen Patienten eine schlechtere Mundhygiene in Form des erhöhten Plaque-Indexes (Odds-Ratio 5,48). Diese Tatsache könnte auf schlechtere Bewegungsausmaße mit daraus resultierenden eingeschränkten Möglichkeiten der Zahn- und Mundpflege zurückzuführen sein.

#### Copyright-Hinweis

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

<sup>200</sup> van der Linden, Valkenburg und Cats (1984); S. 366, table 8

<sup>201</sup> Garrett et al. (1994); S. 2286-2291

<sup>202</sup> Jenkinson, Wright und Coulter (1994); S. 7-12

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://ard.bmj.com/content/69/01/34.long>

DOI: 10.1136/ard.2008.097212

### **5.10. Erhöhter Verlust des Zahnhalteapparates bei Patienten mit einer systemischen Sklerose.**

Das Risiko für eine Parodontitis scheint insgesamt bei rheumatischen Erkrankungen deutlich erhöht zu sein, auch wenn die zugrundeliegenden Ursachen möglicherweise unterschiedlich definiert sind. Das bestätigt auch diese Arbeit bei Patienten mit einer Systemischen Sklerose, bei denen der Attachmentverlust (0,61 mm) als Risiko für einen erhöhten Zahnverlust signifikant höher war als bei den gesunden Teilnehmern der Untersuchung ( $p = 0,002$ ).<sup>203</sup>

Die Ursachen für diese erhöhte Prävalenz bei unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungsbildern verschiedener Pathogenese sind bislang nicht untersucht. Die Gemeinsamkeit beruht aber offenbar auf einen ausgeprägten Biofilm, bestehend aus zahlreichen Bakterien der Mundflora, der möglicherweise durch die Erkrankung selbst und deren Therapie in der Bildung gefördert wird, aber auch durch Auswirkungen der Erkrankung, wie beispielsweise ein Funktionsverlust und die damit verbundene Limitation in der Mundpflege oder medikamentöse Behandlungen.

### **5.11. Relevanz des Vitamin D-Mangels bei RA-Erkrankungen und Entwicklung von Therapieansätzen zur Behandlung**

Der Vitamin D-Mangel ist in der Bevölkerung (Frauen: 58 %; Männer: 57 %) in Deutschland weit verbreitet.<sup>204</sup> Die wichtigste Funktion hat Vitamin D im Knochenstoffwechsel durch seinen Beitrag in der effektiven Mineralisierung des Knochens. Der Vitamin D-Rezeptor ist des Weiteren in zahlreichen Zellen des Immun- und kardiovaskulären Systems, im Muskelsystem als auch in verschiedenen Organsystemen (u. a. Gehirn, Pankreas) nachweisbar, womit die unterschiedlichen Wirkungen des Vitamin D auf unser Befinden und auf die Körperfunktionen ersichtlich werden.<sup>205</sup> In den Sommermonaten kann die endogene Vitamin D-Synthese in unseren Breiten zu einer suffizienten Versorgung führen, sofern ein regelmäßiger Aufenthalt im Freien unter moderaten Sonneneinfluss (unterhalb der individuellen Erythemgrenze) gewährleistet wird.<sup>206</sup> Ein geringer Teil kann auch durch die Nahrung zugeführt werden (z. B. fetthaltiger Fisch).

Mit einem Vitamin D-Mangel werden zahlreiche Assoziationen zu verschiedenen Symptomen und Erkrankungsbildern verbunden, so dass auch bei der RA der Vitamin D-Mangel eine wichtige Komorbidität mit einer erhöhten Prävalenz darstellt.<sup>207,208,209</sup> In einem Abstract konnten wir nachweisen, dass bei 55,8 % ( $n = 43$ ) der Patienten unserer klinikeigenen Früharthritissprechstunde ( $n = 77$ ; Frauen: 88,3 %,  $n = 68$ ; Männer: 11,7 %,  $n = 9$ , mittleres Alter: 55 Jahre) einen 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel unterhalb von 50 nmol/l aufwiesen. Damit ist die Vitamin D-Versorgung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein relevantes Problem in der Rheumatologie, zumal ein Mangel unter anderem auch schwere Arthralgien verursachen kann.<sup>210</sup>

---

<sup>203</sup> Pischon et al. (2016); S. 766 ff.

<sup>204</sup> Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al. (Bonn 2011); S. 8

<sup>205</sup> Pludowski et al. (2013); S. 976-989

<sup>206</sup> Bundesamt für Strahlenschutz (2014); <http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/empfehlung.html>.

Lesedatum: 20.09.2016

<sup>207</sup> Pelajo, Lopez-Benitez und Miller (2010); S. 508-509

<sup>208</sup> Rossini et al. (2010); S. 4

<sup>209</sup> Jeffery, Raza und Hewison (2016); S. 202-204

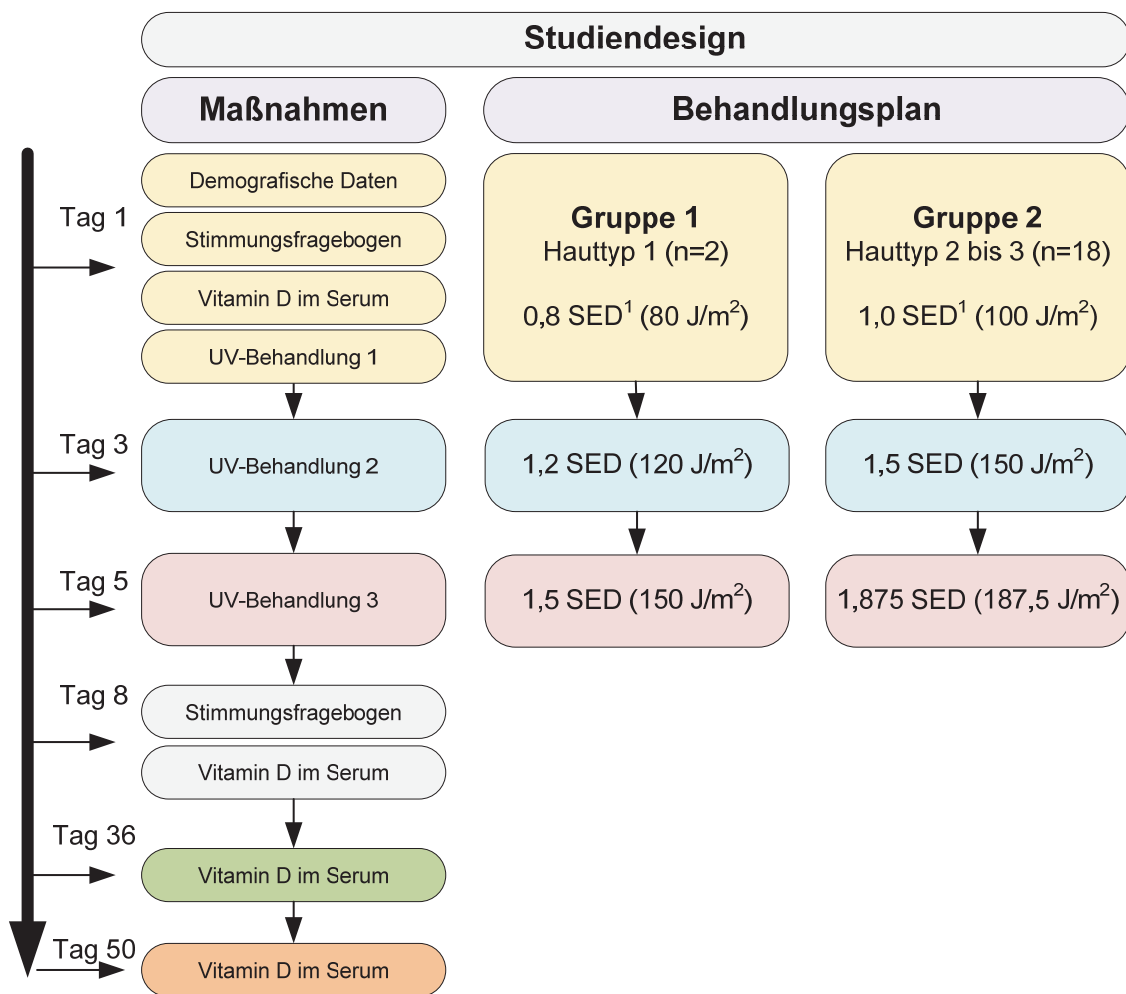
<sup>210</sup> Klaus P, et al. (2013); S. 55-56, Abstract

### 5.11.1. QN7: Pilotstudie zur Wirksamkeit einer erythemunterschweligen UV-Bestrahlung

**Publikation QN7:**

Biersack M.G., Hajdukiewicz M., Uebelhack R., Franke L., Piazena H., Klaus P., Höhne-Zimmer V., Braun T., Buttgerit F., Burmester G.R. & Detert J.: Sustained In-crease of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Young Women during Wintertime after Three Suberythmal UV Irradiations-The MUVY Pilot Study. PLoS One. 2016 Jul 19;11(7):e0159040. doi: 10.1371/journal.pone.0159040. eCollection 2016.

In der aktuell publizierte Studie unserer Studiengruppe 2016 (QN7) war aufgrund der erhöhten Relevanz des Vitamin D-Mangels auf das Skelett- und Muskelsystem als auch bei rheumatischen Erkrankungen das Ziel, einen Weg zu finden, um die natürliche Vitamin D-Produktion über die Haut und das subkutane Fettgewebe alternativ zur synthetischen Supplementation mit Hilfe einer künstlichen UV (ultravioletten)-Behandlung zu stimulieren. Bevor solche Effekte an Rheumapatienten untersucht werden, sollte zunächst eine Untersuchung an gesunden Probanden erfolgen, um eine Aussage über Dosis und Wirksamkeit der UV-Behandlung treffen zu können. Die Behandlung sollte möglichst nebenwirkungsarm, d. h. hier vor allem ohne Verbrennungen bzw. der Rötungen der Haut erfolgen. Wir ordneten daher 20 gesunde, junge Probandinnen (mittleres Alter:  $23,0 \pm 1,2$  Jahre) nach Bestimmung des Hauttyps zwei Behandlungsgruppen zu und behandelten sie entsprechend des in der Abbildung 4 dargestellten Studiendesigns mit einer dreimaligen erythemunterschweligen UV-Applikation:



<sup>1</sup> SED, standard erythemal dose; UV, ultraviolett; J, Joule; m<sup>2</sup>, Quadratmeter

**Abbildung 4: Studiendesign der MUVY-Pilotstudie (adaptiert nach Biersack M, et al)**

Bereits am Tag 8 zeigte sich ein signifikanter Anstieg des 25(OH)D<sub>3</sub> ( $p < 0,001$ ), der über 50 Tage lang anhielt ( $p = 0,044$ ). Ebenso war ein Anstieg von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>211</sup> am Tag 8 messbar (0,009), der ebenfalls über 50 Tage im Spiegel nachweisbar blieb. Des Weiteren konnten wir im BDI<sup>212,213</sup> Effekte auf die Stimmung erheben ( $p = 0,017$ ) als auch für den Tatendrang mit Hilfe des POMS<sup>214,215</sup>-Fragebogens eine Korrelation mit dem aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nachweisen ( $\rho = -0,739$ ,  $p < 0,001$ ).

Mit Hilfe dieser niedrigdosierten, künstlichen UV-Applikation kann für Patienten, deren Möglichkeiten zur oralen Supplementation von Vitamin oder zur direkten Sonnenlichtwirkung eingeschränkt ist, künftig eine Alternative angeboten werden, um den Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel über mindestens sechs Wochen anhaltend zu steigern. Dazu sind im nächsten Schritt patientenorientierte Studien notwendig, um diese Möglichkeit unter verschiedenen Rahmenbedingungen zu untersuchen.

### Copyright-Hinweis

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

---

<sup>211</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>

<sup>212</sup> BDI, Beck Depressions-Inventar

<sup>213</sup> Beck AT et al. (1961); S. 561-571

<sup>214</sup> POMS, Profile of Mood States

<sup>215</sup> McNair, Lorr und Droppleman (1971)



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040



**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

**Copyright-Hinweis**

Die nachfolgende Abbildung der Publikation in der papiergebundenen Ausgabe der vorgelegten Schrift steht nur als erforderlicher Nachweis im Habilitationsverfahren zur Verfügung. Somit kann die Publikation nicht öffentlich und online nur über den Zugangslink zur Verfügung gestellt werden, sofern Interessenten über eine Zugriffsberechtigung verfügen oder es sich um ein Open-Access-Zugang handelt.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159040>

DOI: 10.1371/journal.pone.0159040

## 6. Diskussion

Noch nie zuvor standen zur Behandlung der RA so viele Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die wirksam und verträglich sind, so dass sie von den Patienten über einen langen Zeitraum für sich angenommen werden.<sup>216</sup> Die Therapieerfolge sind in zahlreichen Studien untersucht und belegt.<sup>217,218</sup> Das Feld der medikamentösen Behandlung wird zusätzlich bereichert durch die Vielzahl an möglichen Therapiestrategien, die inzwischen einer umfangreichen Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen wurden, wobei dabei die Patientenperspektive weitgehend mit einbezogen wurde.<sup>219</sup> Inwiefern die neuen Biosimilars die Kosten-Nutzen-Analyse künftig in der Therapieentscheidung beeinflussen werden, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein.<sup>220</sup> Eine individuell abgestimmte Therapieführung in gemeinsamer Entscheidung mit dem Patienten ist gerade bei RA-Patienten zur Realität geworden.<sup>221</sup>

Einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung der RA-Patienten erbrachte der Kenntnisgewinn zum „window of opportunity“ und den damit entwickelten zahlreichen Strategien zum besseren Screening von Patienten mit sowohl einer frühen RA als auch inzwischen für Betroffene mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer RA innerhalb der nächsten 7 bis 15 Jahre.<sup>222</sup> Es wurden mit dem EULAR/ACR-Score zur Diagnose einer frühen RA die Entscheidungskriterien zu einer Therapieeinleitung mit einer suffizienten Basistherapie deutlich vereinfacht und führten dazu, dass eine sehr große Verunsicherung in der Festlegung der Behandlungsindikation im Praxisalltag durch kompetente und nachvollziehbare Entscheidungen dank der entwickelten Tools und Hilfsmittel nahezu verschwunden ist.<sup>223</sup> Die Möglichkeiten der Früherkennung der RA wurden nicht nur mit der Erforschung der CCP/ACPA, der bildgebenden Verfahren und der Entwicklung der standardisierter Untersuchungsscores verbessert, sondern führten somit auch zu einer Definition des standardisierten Behandlungsvorgehen bei früher RA in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheitsaktivität, die durch die EULAR-Empfehlungen belegt wurde.<sup>224</sup> Trotz der breiten Palette an Biologikabehandlungen, die in den letzten Jahren entwickelt und zugelassen wurden, ist die wohl wichtigste Empfehlung die Behandlung bei Patienten mit RA mit einer suffizienten MTX-Behandlung in adäquater Dosierung zu beginnen. Zur schnellen Entzündungshemmung ist dazu meist die Kombination mit GC notwendig.<sup>225</sup> Diese seit Jahren eingesetzte und etablierte Behandlung ist unverändert der Goldstandard der Behandlung und wird von den meisten Patienten über einen sehr langen Zeitraum angenommen und toleriert. Dabei ist inzwischen eine subkutane Applikationsform des MTX zugelassen, dass das Spektrum der Behandlung auch mit MTX erweitert.<sup>226</sup> Es gibt zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit von Biologika auch in der Erstlinienbehandlung, meist jedoch in Kombination mit MTX belegen. Doch entsprechend eines rationellen Behandlungsvorgehens bleibt MTX Mittel der Wahl in der Frühbehandlung. In der ökonomischen Betrachtung ist auch hier MTX mit Jahresbehandlungskosten von circa 340 €<sup>227</sup> pro Patient im Vergleich zu den Kosten für eine Behandlung mit Biologika von weit mehr als 10.000 € pro Jahr zu bevorzugen.<sup>228</sup> Bei hochaktiven RA-Patienten mit einer schnell fortschreitenden Knochen-

---

<sup>216</sup> Salt und Frazier (2010); S. 5

<sup>217</sup> Hazlewood et al. (2016); S. 1 ff.

<sup>218</sup> Schett et al. (2016); S. 1428 ff.

<sup>219</sup> Joensuu et al. (2015); S. 1 ff.

<sup>220</sup> Gulacsi et al. (2015); S. 3 ff.

<sup>221</sup> Smolen (2016); S. 299

<sup>222</sup> Karlson, van Schaardenburg und van der Helm-van Mil (2016); S. 6 ff.

<sup>223</sup> Aletaha et al. (2010); S. 2573

<sup>224</sup> Aletaha et al. (2010); S. 2573, table 2

<sup>225</sup> Smolen et al. (2014b); S. 492 ff.

<sup>226</sup> Borman et al. (2014); S. 18-19

<sup>227</sup> Grandt D und Schubert I (2016)(2016), S. 111, Tabelle 35

<sup>228</sup> Grandt D und Schubert I (2016); Grandt D und Schubert I (2016); S. 43; Tabelle 17

zerstörung ist der Einsatz von Biologika eine zugelassene Option im Routinevorgehen in solchen Fällen, wo andere Medikamente oder deren Kombinationen ausgeschlossen sind.<sup>229</sup> Neben der Definition des allgemeinen therapeutischen Vorgehens ist die Diskussion zu führen, inwiefern eine frühe und intensive Therapieinduktion bei frühen RA-Patienten einen dauerhaften Erfolg auf die Gesamtprognose erzielen kann. Mit zunehmenden Erfahrungen in der Biologikabehandlung wurden diese medikamentösen Möglichkeiten ebenso diskutiert, wie auch csDMARD-Kombinationen. Die alleinige frühzeitige Diagnose der RA gewährleistet ohne einen frühzeitigen Einsatz intensiver Therapien nicht die Verbesserung der Gesamtprognose. Dagegen sollte mit einer immunologischen Modulation, u. a. auch mit Hilfe von Biologikatherapien, die vollständige Manifestation der Erkrankung möglichst unterbrochen werden, um eine weitere Progression zu verhindern. Zugrundeliegend dafür ist die Hypothese, dass die Krankheitsaktivität innerhalb des „window of opportunity“ mit einem durchschnittlichen Intervall von 26 Wochen nach Symptombeginn intensiv therapeutisch zur Remission gebracht werden kann. Damit ist sowohl die langfristige Verbesserung der Erkrankungsprognose als auch der Lebensqualität der Patienten zu erwarten.<sup>230</sup> Durch einen kurzzeitigen Biologika-Einsatz sollten dabei die Behandlungskosten auf die Gesamterkrankungsdauer von RA-Patienten bezogen in der Kosten-Nutzen-Relation vertretbar bleiben.<sup>231</sup> Dazu wurden international verschiedene Studien in dieser frühen Behandlungsphase initiiert. Eine der ersten Studien war dabei die HIT HARD-Studie<sup>232</sup>, die in Deutschland durch das BMBF an 22 rheumatologischen Zentren gefördert wurde. Die Ergebnisse der HIT-HARD-Studie belegen, dass sich die Krankheitsaktivität schnell und suffizient durch eine 24-wöchige Kombinationsbehandlung mit MTX und einem Biologikum mit daraus resultierenden positiven Effekten auf die Lebensqualität unterbrechen lässt. Wenn man dabei berücksichtigt, dass die RA sehr häufig in einem ausbildungs- und berufstätigen Alter beginnt, dann ist das für die kontinuierliche Teilhabe am Arbeits-, Bildungs- und sozialen Leben vorteilhaft, bspw. möglicherweise in Bezug auf die Dauer der Arbeitsunfähigkeit. Für den älteren Patienten können sich längere Phasen der Immobilisierung verhindern und den Gesamt-GC-Bedarf, daran gebunden sind GC-bedingte Nebenwirkungen, reduzieren lassen. Die frühzeitige Unterbrechung der RA-Manifestation mit einer zwar hochpreisigen, aber wirksamen intensiven Kombinationsbehandlung für ein Behandlungsintervall über wenige Monate sollte langfristig erkrankungsbedingte Folgekosten reduzieren. Erste ökonomische Analysen belegen diesen Effekt der intensiven Frühtherapie auf den Gesamtverlauf der Erkrankung.<sup>233</sup> Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission durch die Kombination von MTX und einem Biologikum im Vergleich zur MTX-Monotherapie in der Frühbehandlung nach Absetzen des Biologikums konnte in vier internationalen Studien in einer gemeinsamen aktuellen Publikation nachgewiesen werden.<sup>234</sup> In diese Meta-Analyse wurden die Daten der HIT HARD-Studie einbezogen. Es zeigte sich auch in der Gesamtbetrachtung der Studien, dass nach Absetzen der Biologikabehandlung und Fortführung der Basistherapie, sich die Behandlungsgruppen in ihrer Krankheitsaktivität nach unterschiedlichen Intervallen wieder angleichen, wenn die Behandlung konventionell fortgeführt wird. Jedoch ist gerade die prognosebestimmende Gelenkerstörung durch diese Therapieintensivierung in der Hemmung möglich, neben den beschriebenen Effekten auf die Teilhabe an den Berufs- und Alltagsaktivitäten, einschließlich der Lebensqualität.

In der Diskussion um die Frühbehandlung und inzwischen auch in Form einer Präventionsbehandlung bei Patienten mit einem hohen RA-Risiko, deren Intensität, dem idealen Therapiezeitpunkt sind weitere Studien in ausreichenden Fallzahlen und langfristige Beobachtungen

---

<sup>229</sup> Smolen et al. (2014b); S. 496; figure 1

<sup>230</sup> Nagy und van Vollenhoven (2015); S. 2 ff.

<sup>231</sup> Nam und Emery (2013); S. 537 ff.

<sup>232</sup> Detert et al. (2013); S. 844 ff.

<sup>233</sup> Stephens et al. (2015); S. 1 ff.

<sup>234</sup> Emamikia et al. (2016); [online]; e000323

der Therapieeffekte einschließlich der ökonomischen Betrachtung notwendig. Die Komplexität der Therapiebetrachtung erfordert inzwischen eine interdisziplinäre Konzeption solcher Studien durch Mediziner, Biometriker, Ökonomen, Soziologen, Arbeitsmediziner und Gesundheitskostenträger unter Berücksichtigung länderspezifischer Besonderheiten des jeweiligen Gesundheitssystems. Erste Studien zu Besonderheiten in der Therapieentscheidung unter ökonomischer Betrachtung werden bereits europaweit initiiert und durchgeführt.<sup>235</sup> Inzwischen geht man sogar davon aus, dass sich durch eine solche Behandlung therapiefreie Intervalle erreichen lassen, wenn man sie früh genug beginnt.<sup>236,237</sup> Um hier abschließende Aussagen treffen zu können, müssen Langzeit- und Registeruntersuchungen fortgeführt werden. Seit kurzer Zeit ist der Begriff der präklinischen/subklinischen RA geprägt worden. Dieser bezeichnet die Phase, in der Antikörperphänomene, wie das Auftreten von ACPA und Arthralgien bereits vorhanden sind, aber eine Manifestation der Erkrankung noch nicht erfolgt ist.<sup>238</sup> Dieses Stadium kann über einen sehr langen, über Jahre anhaltenden Zeitraum andauern. Untersuchungen mit einem PET (Positronen-Emissions-Tomographie) konnten darstellen, dass sich erste erhöhte Stoffwechselaktivitäten im Sinne einer frühen Entzündung im Knochen nachweisen lassen.<sup>239</sup> Untersuchungen zur therapeutischen Konsequenz solcher Ergebnisse werden in Zukunft notwendig werden in der Beantwortung der Frage, ob sich eine Manifestation der RA-Erkrankung langfristig verhindern lässt. Bezogen auf die Kosten-Nutzen-Relationen und den mit einer medikamentösen Frühbehandlung verbundenen Therapierisiken sind Indikationen zur präventiven medikamentösen Behandlung einer intensiven Prüfung zu unterziehen. Durch immunmodulatorische Therapien wird das Immunsystem zwar in seinen Reaktionsmöglichkeiten nicht vollständig unterdrückt, jedoch zeigen langfristige Registerbeobachtungen, dass andere Erkrankungen aktiviert oder reaktiviert werden können (z. B. Häufungen von Herpesinfektionen, Tuberkulose). Es wurden bisher keine Häufung von Krebs- oder Lymphom-erkrankungen nachgewiesen, jedoch sind für zahlreiche Tumorarten diese Beobachtungszeiträume unter Biologikabehandlungen immer noch als kurz zu bewerten.<sup>240,241</sup>

Die RA-Erkrankung kann derzeit noch nicht geheilt werden, jedoch kann inzwischen bei der Mehrzahl der Patienten eine Remission bzw. sehr niedrige Krankheitsaktivität durch die vielfältigen Möglichkeiten an Therapien und deren Kombinationen erreicht werden. Es ist anzunehmen und wird durch erste Analysen belegt, dass zunehmend weniger Patienten frühberentet werden müssen und das Rentenalter berufstätig erreichen können.<sup>242</sup>

In den zahlreichen nationalen und internationalen Registerbeobachtungen und Studien zeigte sich, dass nicht nur die suffiziente Unterdrückung der Krankheitsaktivität einen Einfluss auf die Mortalität der Erkrankung hat, sondern auch zahlreiche Komorbiditäten, die mit der RA-Erkrankung verbunden sind.<sup>243</sup> Die frühzeitige Entdeckung und Behandlung der Komorbiditäten ist derzeit noch bei RA-Patienten unbefriedigend.<sup>244</sup> Mit Hilfe des T2T-Konzeptes wurde der Schwerpunkt im Management nicht nur therapiebezogen definiert. Nur ein umfassendes und interdisziplinäres Management unter Einbezug des Patienten selbst ist ein wirksames Konzept, um für den individuellen Patienten die bestmögliche Lebensqualität und soziale Teilhabe zu erreichen.<sup>245</sup> Trotz der Behandlungserfolge berichten RA-Patienten weiterhin über Schmerzen, Müdigkeit, verbunden mit Schlafstörungen. Komorbiditäten, wie arterieller Hypertonus,

---

<sup>235</sup> Hifinger et al. (2016); [online]

<sup>236</sup> Heimans et al. (2016); S. 1 ff.

<sup>237</sup> Nagy und van Vollenhoven (2015); [online]

<sup>238</sup> Nagy und van Vollenhoven (2015), [online]

<sup>239</sup> Gent et al. (2012); S. 62 ff.

<sup>240</sup> Benetou, Lagiou und Lagiou (2015); [online]

<sup>241</sup> Vedham, Verma und Mahabir (2015); S. 1908 ff.

<sup>242</sup> Emery et al. (2016); S. 1458 ff.

<sup>243</sup> Zhang et al. (2016); [online]

<sup>244</sup> Dougados et al. (2014); S. 62 ff.

<sup>245</sup> Smolen et al. (2014b); S. 492 ff.

KHK, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, Parodontitis, Osteoporose beeinflussen nicht nur den RA-Verlauf, sondern verursachen eine weitere Erhöhung der Morbidität für Folgeerkrankungen und eine erhöhte Mortalität für eine oder mehrere dieser Komorbiditäten.<sup>246</sup> Bislang fehlten genaue Angaben über die Prävalenz der einzelnen Komorbiditäten und die damit verbundenen Erkrankungsrisiken. Diese Lücke konnte mit solchen internationalen Verbunddatenerhebungen, wie der COMORA-<sup>247</sup> und der QUEST-RA-Beobachtung<sup>248</sup>, geschlossen werden. Damit gelang gleichzeitig ein Vergleich der Länder sowohl unter Betrachtung der populations- und gesundheitssystempolitischen als auch ökonomischen Unterschiede. Es ergab sich in beiden Projekten die Schlussfolgerung, dass ein erfolgsorientiertes RA-Management die Erkennung und die Behandlung als auch die Kontrolle der Komorbiditäten einschließen muss. Das Hauptziel zur Verbesserung der Gesamtprognose in diesem Management ist die Minimierung und die Kontrolle der Risikofaktoren, die auch sonst in der übrigen Bevölkerung für die Entwicklung der Erkrankungen bekannt sind.<sup>249,250</sup> Dabei ist der Einbezug des Patienten selbst in die Entscheidung, in die Umsetzung der Maßnahmen und deren Schulung als auch kontinuierliche Motivation von wesentlicher Bedeutung innerhalb des T2T-Konzeptes.<sup>251</sup> Neben der allgemein medikamentösen und häufig bereits etablierten Behandlung von Komorbiditäten, wie beim arteriellen Hypertonus, der KHK, der Hypercholesterinämie, existieren für andere Komorbiditäten aufgrund des aktuellen Wissenstandes um deren Assoziationen (bspw. Zusammenhang von Schmerz, Schlafstörung und Fatigue) noch keine etablierten Standardbehandlungen. Sie sind somit gegenwärtig Gegenstand der klinischen und Grundlagenforschung. Darüber hinaus gibt es Komorbiditäten, insbesondere der Diabetes mellitus und die Osteoporose, die durch die medikamentösen Behandlungen in der Rheumatologie ausgelöst und unterhalten werden können, bspw. der GC-induzierter Diabetes mellitus, die GC-induzierte Osteoporose. Komorbiditäten können aber auch durch eine unzureichende Unterdrückung der Krankheitsaktivität stimuliert werden, wie z. B. die Zunahme der Osteoporose bei Entzündungen.<sup>252</sup> Solche Zusammenhänge unterliegen einem intensiven Erkrankungsmanagement und einer regelmäßigen Therapieüberwachung. Schlafstörungen werden in Verbindung mit der von Patienten berichteten Fatigue-Symptomatik im Zusammenhang vermutet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es neben den Schlafstörungen, die auch in der allgemeinen Bevölkerung bekannt sind (z. B. Schlafapnoe, Restless-legs-Syndrom) bei Rheumapatienten zusätzlich schmerzverursachte Schlafstörungen gibt. Dieser bidirektionale Zusammenhang zwischen Schmerzen und Schlafstörungen kann in der Folge Ursache der Fatigue-Symptomatik sein.<sup>253</sup> Schmerzen werden zum größten Teil durch die Inflammation der Erkrankung verursacht, so dass eine Option auch hier die Unterdrückung der Entzündungsaktivität selbst ist. Zur Behandlung der Inflammation bei der RA ist der adäquate Einsatz anti-rheumatischer Behandlungen notwendig, um einzelne Schlafphasen, wie die S2-Phase oder die WASO-Phase bspw. durch csDMARDs und Biologika zu beeinflussen.<sup>254</sup> Andere Studien zeigten ebenfalls eine medikamentöse Verbesserung der Schlafqualität durch Biologika, z. B. Tocilizumab.<sup>255</sup> Die Untersuchung solcher Zusammenhänge ist insgesamt organisatorisch sowohl für das Studienteam als auch für die Patienten sehr aufwendig. Darüber hinaus muss ein gut ausgestattetes Schlaflabor einschließlich geschulten Personal vorgehalten werden, um solche Untersuchungen durchzuführen, so dass die optimalen Studienkriterien, wie bspw.

---

<sup>246</sup> Dougados et al. (2014); S. 62 ff.

<sup>247</sup> Dougados et al. (2014); S. 62 ff.

<sup>248</sup> Sokka et al. (2007); S. 1491

<sup>249</sup> Dougados et al. (2014); S. 62 ff.

<sup>250</sup> Sokka et al. (2007); S. 1491

<sup>251</sup> Smolen et al. (2014b); S. 492 ff.

<sup>252</sup> Strehl et al. (2016); S. 952 ff.

<sup>253</sup> Detert et al. (2016); S. 848 ff.

<sup>254</sup> Detert et al. (2016); S. 848 ff.

<sup>255</sup> Thaci et al. (2014); S. 900 ff.

hohe Patientenfallzahlen in solchen Projekten nur mit einem hohen materiellen und personellem Aufwand erreichbar sind. Patienten müssen in der Regel zwei bis drei Nächte in einem Schlaflabor pro Messzeitpunkt verbringen, wobei eine Eingewöhnungsnacht miteingeplant werden muss. Dazu ist eine hohe Compliance vom Patienten erforderlich, der an einem solchen Projekt teilnimmt. Große randomisierte, placebokontrollierte und finanzierbare Studien auf diesem Gebiet sind immer noch sehr selten in der verfügbaren Literatur zu finden. Gerade für die Beantwortung solcher Studienfragen fehlt es aber an solchen aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien unter der Zielvorstellung der Entwicklung von evidencebasiereten Handlungsempfehlungen. Vor allem begleitende Untersuchungen von Zusammenhängen der Schlaffeffizienz unter Einfluss von sowohl proinflammatorischen als auch inflammatorischen Zytokinen und Zellen benötigen größere Fallzahlen. In dieser Arbeit vorgestellten Studie bestand zunächst das Ziel neben dem medikamentösen Einfluss auf die Schlafqualität, Zytokine und Zellen zu identifizieren, die aufgrund ihres Verhaltens einen Einfluss auf die Schlafqualität vermuten lassen. In darauf aufbauenden Folgeprojekten ist aus den Ergebnissen des hypothesengenerierenden Begleitprojektes eine gezielte Untersuchung der Assoziation zum Schlaf, Schmerz- und Fatigue-Symptomatik in der Folge möglich (z. B. CD3+/CD8+ zytotoxische T-Zellen, IL-6, IL-10, IL-17, MIP-1 $\beta$ <sup>256</sup>, Neuropeptid Y, 17 $\beta$ -Estradiol).<sup>257</sup> So wies bspw. eine aktuelle Arbeit den Einfluss der zeitabhängig erhöhten Zellen und ihren produzierten Zytokinen (TNF, IL-6) auf die Schlafphasen nach.<sup>258</sup> Chronobiologische Verläufe innerhalb der Erkrankungen und auch der RA sind hier künftig sicherlich weitaus mehr zu berücksichtigen als bislang angenommen, zumal der Einsatz von medikamentösen Behandlungen möglicherweise noch gezielter und effizienter erfolgen kann.<sup>259</sup>

Eine weitere Komorbidität, die Parodontitis, zeigte eine erhöhte Prävalenz bei RA und anderen rheumatischen Erkrankungen. Die Parodontitis und die RA beeinflussen sich in ihrem Verlauf wechselseitig, belegt in verschiedenen Untersuchungen.<sup>260,261,262</sup> Ursachen für diese assoziative Beziehung beider Erkrankungen sind bislang unzureichend definiert. Sowohl bakterielle Zusammenhänge in manifesten Stadien der RA-Erkrankung durch *Prophyromonas gingivalis*<sup>263,264,265</sup>, Autoimmunphänomene<sup>266,267</sup>, genetische Zusammenhänge<sup>268</sup>, Einflüsse der Erkrankungsaktivität selbst, wie auch funktionelle Zusammenhänge mit eingeschränkter Zahnhygiene (bspw. Kraftverlust und reduzierte Greiffunktion der Patienten) sind inzwischen postuliert worden.<sup>269</sup> Einen Zusammenhang zu Infektionen bei chronischen Erkrankungen, so auch der RA, wurde entsprechend der zahlreichen Forschungsergebnisse der Literatur nachgewiesen und eröffnen möglicherweise neue Behandlungsansätze.<sup>270</sup> Die RA-Erkrankung ist unverändert als multifaktoriell zu definieren, so dass die Einordnung dieser belegten Assoziationen in den Gesamtkontext der Erkrankung, insbesondere in der Ursachendefinition immer noch in der Beantwortung der Frage offen ist. Bei der Parodontitis ist ein interdisziplinäres Management erforderlich, um sowohl die RA als auch die Parodontitis gut zu behandeln und

---

<sup>256</sup> MIP-1 $\beta$ , macrophage inflammatory protein-1 beta

<sup>257</sup> Thaci et al. (2014); S. 900 ff.

<sup>258</sup> Bjurstrom, Olmstead und Irwin (2016); [online]

<sup>259</sup> Spies et al. (2015); S. 34 ff.

<sup>260</sup> Pischon et al. (2008); S. 979 ff.

<sup>261</sup> Pischon et al. (2010); S. 34 ff.

<sup>262</sup> Pischon et al. (2016); S. 763 ff.

<sup>263</sup> Rohner et al. (2010); S. 333 ff.

<sup>264</sup> Rohner et al. (2012); s. 327 ff.

<sup>265</sup> Johansson et al. (2016); [online]

<sup>266</sup> Johansson et al. (2016); [online]

<sup>267</sup> Bender et al. (2016); [online]

<sup>268</sup> Bello-Gualtero et al. (2016); S.346 ff.

<sup>269</sup> Pischon et al. (2008); S. 979 ff.

<sup>270</sup> Rosenbaum und Asquith (2016); [online]



zu kontrollieren. Untersuchungsergebnisse wiesen nach, dass in der Optimierung des Erkrankungsmanagements noch große Potentiale, beginnend mit der empfohlenen regelmäßigen zahnärztlichen jährlichen Kontrolle, zu finden sind.<sup>271</sup> Sowohl Zahnärzte als auch Rheumatologen sind in ihrer Erkrankungskontrolle durch bspw. gezielte Nachfrage nach erfolgten zahnärztlichen oder rheumatologischen Kontrollen und Therapien bzw. durch Schulungsmaßnahmen mit Betonung der Folgen dieser Erkrankungsassoziationen zu motivieren.<sup>272</sup>

Vitamin D-Mangel spielt bei vielen Erkrankungen als Begleitfaktor eine Rolle<sup>273</sup>, so auch bei der RA<sup>274</sup> und anderen rheumatologischen Erkrankungen.<sup>275,276</sup> Neben der oralen Supplementation werden weitere Optionen diskutiert, wie bspw. die Induktion der körpereigenen Vitamin D-Produktion über die Haut.<sup>277</sup> Aus verschiedenen Gründen ist nicht nur in der Normalbevölkerung, sondern auch bei RA-Patienten der Aufenthalt im Freien zunehmend weniger im Verlauf der letzten Jahre und Jahrzehnte geworden. So ist der Aufenthalt in geschlossenen Räumen aus beruflichen Gründen im Zeitfenster der intensiven Sonneneinwirkungen auf die Haut inzwischen bei vielen Menschen zur Regel geworden. Aber auch Funktionseinschränkungen und Befindlichkeitsstörungen<sup>278</sup> bei RA-Patienten, sowie medikamentös verursachtes Vermeiden der Sonneneinwirkung (bspw. vermehrte Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut bei zahlreichen Medikamenten) können hier eine Rolle spielen. Wenn die Option der Sonneneinwirkung genutzt wird, dann geschieht das oft unter Verwendung von Sonnenschutzmitteln, die einen großen Teil der Lichtwirkung im Vitamin D-Metabolismus verhindern.<sup>279</sup>

In der vorgestellten MUVY-Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine dreimalige low-dose bzw. erythemunterschwellige UV-Behandlung bei gesunden Probandinnen ausreichend ist, um einen Anstieg des 25-OH-Vitamin D3 zu erreichen.<sup>280</sup> Der Effekt ist über mehrere Tage anhaltend. Weitere Untersuchung zu Dosis-Wirkungsbeziehungen und dem Andauern der beobachteten Effekte sind hier notwendig. Ebenso ist künftig die Frage zu klären, inwiefern Wiederholungen solcher Behandlungen darüber hinaus notwendig sind und in diesen Fällen, in welchen Intervallen und über welchen Gesamtbehandlungszeitraum als auch welche Körperareale bestrahlt werden sollten. Des Weiteren muss die Indikation für eine solche Behandlung definiert werden. So konnte eine andere Studie bspw. die artifizielle UV-Behandlung der Hände und Füße einen Anstieg des 24(OH)Vitamin D nachweisen<sup>281</sup>, so dass diese Option für einige Patientengruppen in Zukunft möglicherweise empfehlenswert ist.

Die vorgestellten Ergebnisse der klinischen Versorgungsforschung zeigen, wie mit einer Veränderung von Therapiestrategien im Rahmen des Frühmanagements der RA, aber auch mit einfachen Maßnahmen zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von ausgewählten Komorbiditäten, Verbesserungen in der Krankheitsaktivität, der Lebensqualität und dem Funktionsstatus der RA-Patienten in der Alltagsversorgung erreicht werden können. Dafür sind insbesondere die Prozessabläufe im interdisziplinären Versorgungsmanagement der RA-Patienten zu identifizieren, die Optimierungspotentiale zu analysieren sowie die zahlreichen inter- und transdisziplinären Schnittstellen in derartigen Prozessen unter Berücksichtigung der gemeinsam festgelegten Handlungsempfehlungen täglich neu unter dem ständigen Wechsel der Rahmenbedingungen im Versorgungsalltag zu überprüfen. Diese Maßnahmen sind stetig un-

---

<sup>271</sup> Dougados et al. (2014); S. 62 ff.

<sup>272</sup> Pischon et al. (2008); S. 979 ff.

<sup>273</sup> Pludowski et al. (2013); S. 976 ff.

<sup>274</sup> Ishikawa et al. (2016); [online]

<sup>275</sup> Rosen et al. (2016); S. 1 ff.

<sup>276</sup> Cannell, Grant und Holick (2014); [online], e983401

<sup>277</sup> Dabai, Pramyothin und Holick (2012); S. 307 ff.

<sup>278</sup> Matsuoka et al. (1987); S. 1165ff.

<sup>279</sup> Matsuoka et al. (1987); S. 1165 ff

<sup>280</sup> Biersack et al. (2016); [online] e0159040

<sup>281</sup> Datta et al. (2012); S. 1817 ff.

ter dem Einbezug der Patienten anzupassen. Belege für den Erfolg dieser Maßnahmen können durch klinisch orientierte und patientennahe Studien nachgewiesen werden, so dass deren Planung und Umsetzung bis zur Auswertung ein wichtiger Bestandteil funktionierender Gesundheitssysteme und der universitären Forschung ist. Am Beispiel der RA zeigen sich, dass die Effekte eines erfolgreichen Versorgungsmanagement sich nicht nur durch den Patienten und den direkt eingebundenen Akteuren der Versorgung (Ärzte, Fach- und Pflegepersonal, Angehörige) im Erfolg wahrnehmen lassen, sondern sich daraus auch für die Gesellschaft des jeweiligen betrachteten Landes Auswirkungen, vor allem in Bezug auf die Gesamtkostenbetrachtung (direkte und indirekte Kosten, Lebensarbeitszeit, Arbeitsunfähigkeitszeiten, etc.) und dem allgemeinen Gesundheitsverhalten schlussfolgern lassen.

## 7. Zusammenfassung

Das Management der Rheumatoiden Arthritis (RA) zeigt inzwischen gerade auf medikamentösem Gebiet gute Erfolge für den Patienten, so dass die Krankheitsaktivität, die Funktion und die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe zahlreicher Therapiestrategien deutlich verbessert werden konnten. Das Treat-to target-Konzept (T2T) fasst die Erkenntnisse der vergangenen Jahre, die weltweit publiziert wurden, in einer Empfehlung zu einem interdisziplinären RA-Management unter direktem Einbezug des Patienten zusammen. Inzwischen sind Behandlungserfolge in allen RA-Erkrankungsstadien erreichbar. Zunehmend geht es um die Verbesserung der Versorgung durch eine bessere Früherkennung und eine optimale Behandlungsstrategie, wie beispielsweise die frühe Induktionstherapie in der Frühphase der Erkrankung bzw. inzwischen sogar noch vor Manifestation des vollständigen Krankheitsbildes. Darüber hinaus wurde erkannt, dass zahlreiche Komorbiditäten bei RA-Patienten im Hinblick auf die Mortalität eine große Rolle spielen und deren Erkennung als auch Überwachung beim RA-Patienten noch deutlichen Versorgungsdefiziten unterworfen ist. So können zahlreiche Maßnahmen, um Komorbiditäten zu kontrollieren und zu reduzieren, sowohl von anderen chronischen Erkrankungen übernommen werden, andere Strategien müssen unter dem Blickwinkel der entzündlichen Autoimmunerkrankung festgelegt werden bzw. in ihren Assoziationen der Erkrankungen weiter erforscht werden.

Die Habilitationsschrift vermittelt einen Überblick zu ausgewählten T2T-Schwerpunkten, wie

1. das Konzept des „window of opportunity“ mit der Darstellung der Ergebnisse der Therapieinduktion in der Frühphase der RA in der durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten HIT HARD-Studie (ISRCTN36745608; EudraCT-Number: 2006-003146-41.),
2. Ergebnisse zu Prävalenzuntersuchungen von Komorbiditäten bei RA und ersten Schlussfolgerungen im inter- und transdisziplinären Management der Komorbiditäten,
3. Studienergebnisse zu beispielhaft ausgewählten Komorbiditäten der RA mit dem Ziel, Wege der verbesserten Diagnostik und Versorgung der Komorbiditäten zu finden.

Folgende Schlussfolgerungen können aus der Auswahl der in dieser Habilitationsschrift zugrunde gelegten Forschungsergebnisse zusammenfassend dargelegt werden:

1. Die frühe Identifizierung der RA-Patienten und daran gebundenen frühen intensiven Therapieeinleitung führt bei einem großen Anteil von Patienten zu einem schnellen Therapieansprechen mit positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität ermittelt am SF-36-Score und auf den HAQ-DI ermittelten Funktionsstatus. Eine Kombination der MTX-Basistherapie mit einem Biologikum ermöglicht bei der Mehrzahl der Patienten das Erreichen einer Remission bzw. einer niedrigmöglichen Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA), sowie eine prognostische Verbesserung im radiologischen Verlauf.
2. Die RA-Erkrankung wird in ihrem Verlauf nicht nur von der Erkrankung selbst, sondern auch von der Diagnostik und adäquaten Behandlung der Komorbiditäten bestimmt.
3. Die Diagnostik und Behandlung der Komorbiditäten erfordert ein inter- und transdisziplinäres Management zwischen den einzelnen Fachdisziplinen und Akteuren der rheumatologischen Versorgung.
4. Fatigue wird häufig mit Schlafstörungen verbunden, die sich möglicherweise in einzelnen Schlafphasen nachweisen lassen. Weitere Studien dazu sind künftig erforderlich. Therapien, so auch antirheumatische Basis- und Biologikatherapien können die Schlaffeffizienz der RA-Patienten verbessern und wirken sich im Zusammenspiel der pro- und inflammatorischen Zytokinwirkungen auf den Entzündungs- und Schmerzprozess aus, die in weiteren Studien spezifiziert werden müssen.
5. Die Parodontitis hat als Entzündungsfokus Auswirkungen auf die RA-Erkrankung. Aber auch die RA-Erkrankung beeinflusst die Parodontitis. Es liegt insbesondere bei RA-Patienten als auch bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondyloarthritis und Patienten mit

einer Systemischen Sklerose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Parodontitis mit der Folge eines erhöhten Attachementverlustes vor. Präventionsmaßnahmen, aber auch effiziente Diagnostik und Behandlung der Parodontitis sollten im inter- und transdisziplinären Management der rheumatischen Erkrankungen berücksichtigt werden.

6. Der Vitamin D-Mangel ist im Auftreten sowohl national als auch weltweit in der Bevölkerung sehr häufig mit Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, psychischen Stimmungsveränderungen und zahlreichen anderen metabolisch verursachten Störungen als Folge. Neben der Supplementation ist die Induktion des natürlichen Vitamin D-Syntheseprozesses über die Haut eine effiziente Methode, um den 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel zu erhöhen und zu stabilisieren. Eine dreimalige UV-Applikationen unterhalb der individuell definierten und vom jeweiligen Hauttyp abhängigen Erythemschwelle zeigen bei gesunden, jungen Probandinnen einen signifikanten Effekt auf die Steigerung des 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegels über mehrere Tage anhaltend. Darüber hinaus zeigten sich tendenzielle Effekte auf die Stimmung der Probandinnen. Weitere Studien an Patienten sind nachfolgend zur Untersuchung, ob sich diese Ergebnisse auf die verschiedenen Erkrankungsbilder übertragen lassen, erforderlich.
7. Klinisch orientierte Versorgungsstudien sind wichtiger Bestandteil funktionierender Gesundheitssysteme und Basis der universitären Forschung, um relevante Fragestellungen des diagnostischen und therapeutischen Alltags und der Patientenperspektive zu beantworten und in Form von evidenzbasierten Handlungsempfehlungen konkret umzusetzen als auch stetig im Erfolg zu überprüfen.

**Literatur**

AGGARWAL, V.R., G.J. MACFARLANE, A. TAJAR, M.R. MULVEY, A. POWER, D. RAY und J. MCBETH, 2014. Functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth hormone axes in frequently unexplained disorders: results of a population study [online]. *European journal of pain* (London, England), 18(3), 447-454. ISSN 1090-3801. Verfügbar unter: doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00413.x

ALETAHA, D., J. MARTINEZ-AVILA, T.K. KVIEN und J.S. SMOLEN, 2012. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(7), 1190-1196. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2012-201491

ALETAHA, D., T. NEOGI, A.J. SILMAN, J. FUNOVITS, D.T. FELSON, C.3. BINGHAM, N.S. BIRNBAUM, G.R. BURMESTER, V.P. BYKERK, M.D. COHEN, B. COMBE, K.H. COSTENBADER, M. DOUGADOS, P. EMERY, G. FERRACCIOLI, J.M. HAZES, K. HOBBS, T.W. HUIZINGA, A. KAVANAUGH, J. KAY, T.K. KVIEN, T. LAING, P. MEASE, H.A. MENARD, L.W. MORELAND, R.L. NADEN, T. PINCUS, J.S. SMOLEN, E. STANISLAWSKA-BIERNAT, D. SYMMONS, P.P. TAK, K.S. UPCHURCH, J. VENCOVSKY, F. WOLFE und G. HAWKER, 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(9), 1580-1588. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2010.138461

ANDERSON, J.J., G. WELLS, A.C. VERHOEVEN und D.T. FELSON, 2000. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration [online]. *Arthritis and rheumatism*, 43(1), 22-29. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9

ARNETT, F.C., S.M. EDWORTHY, D.A. BLOCH, D.J. MCSHANE, J.F. FRIES, N.S. COOPER, L.A. HEALEY, S.R. KAPLAN, M.H. LIANG und H.S. LUTHRA, 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 31(3), 315-324.

ATAR, D., K.I. BIRKELAND und T. UHLIG, 2010. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 629-630. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2010.128462

AVINA-ZUBIETA, J.A., H.K. CHOI, M. SADATSFAVI, M. ETMINAN, J.M. ESDAILE und D. LACAILLE, 2008. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [online]. *Arthritis and rheumatism*, 59(12), 1690-1697. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.24092

BARBER, C.E.H., A. SMITH, J.M. ESDAILE, C. BARNABE, L.O. MARTIN, P. FARIS, G. HAZLEWOOD, R. NOORMOHAMED, N. ALVAREZ, G.B.J. MANCINI, D. LACAILLE, S. KEELING, J.A. AVINA-ZUBIETA und D. MARSHALL, 2015. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: a systematic review of guideline recommendations and quality indicators [online]. *Arthritis care & research*, 67(2), 169-179. ISSN 2151-464X. Verfügbar unter: doi:10.1002/acr.22419

BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J und ERBAUGH J., 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561-571.

BELLO-GUALTERO, J.M., G.I. LAFAURIE, L.X. HOYOS, D.M. CASTILLO, J. DE-AVILA, J.C. MUNEVAR, S. UNRIZA, J. LONDONO, R. VALLE-ONATE und C. ROMERO-SANCHEZ,

2016. Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis and Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study [online]. Journal of periodontology, 87(4), 346-356. ISSN 0022-3492. Verfügbar unter: doi:10.1902/jop.2015.150455
- BENDER, P., W.B. BURGİN, A. SCULEAN und S. EICK, 2016. Serum antibody levels against Porphyromonas gingivalis in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis [online]. Clinical oral investigations. ISSN 1432-6981. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00784-016-1938-5
- BENETOU, V., A. LAGIOU und P. LAGIOU, 2015. Chemoprevention of cancer: current evidence and future prospects [online]. F1000Research, 4(F1000 Faculty Rev), 916. ISSN 2046-1402. Verfügbar unter: doi:10.12688/f1000research.6684.1
- BIERSACK, M.G., M. HAJDUKIEWICZ, R. UEBELHACK, L. FRANKE, H. PIAZENA, P. KLAUS, V. HOHNE-ZIMMER, T. BRAUN, F. BUTTGEREIT, G.-R. BURMESTER und J. DE-TERT, 2016. Sustained Increase of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Young Women during Wintertime after Three Suberythemal UV Irradiations-The MUVY Pilot Study [online]. PloS one, 11(7), e0159040. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0159040
- BJURSTROM, M.F., R. OLMSTEAD und M.R. IRWIN, 2016. Reciprocal Relationship Between Sleep Macrostructure and Evening and Morning Cellular Inflammation in Rheumatoid Arthritis [online]. Psychosomatic medicine. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/PSY.0000000000000363
- BOERS, M., 2003. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis [online]. Arthritis and rheumatism, 48(7), 1771-1774. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.11156
- BORMAN, P., G. DEMIR, F. KAYGISIZ und M. OKUMUS, 2014. LETTER TO THE EDITOR Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects [online]. The open rheumatology journal, 8, 18-19. ISSN 1874-3129. Verfügbar unter: doi:10.2174/1874312901408010018
- BOS, W.H., G.J. WOLBINK, M. BOERS, G.J. TIJHUIS, N. de VRIES, VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I E, P.P. TAK, VAN DE STADT, R J, VAN DER LAKEN, C J, B.A.C. DIJKMANS und D. VAN SCHAARDENBURG, 2010. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study [online]. Annals of the rheumatic diseases, 69(3), 490-494. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2008.105759
- BOUGUEN, G., B.G. LEVESQUE, B.G. FEAGAN, A. KAVANAUGH, L. PEYRIN-BIROULET, J.-F. COLOMBEL, S.B. HANAUER und W.J. SANDBORN, 2015. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease [online]. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 13(6), 1042. ISSN 1542-3565. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.cgh.2013.09.006
- BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ, 2014. *Konsentiierte Empfehlung zu UV-Strahlung und Vitamin D: „UV-Exposition zur Bildung des körpereigenen Vitamin D“-Konsentiierte Empfehlung der wissenschaftlichen Behörden, Fachgesellschaften und Fachverbände des Strahlenschutzes, der Gesundheit, der Risikobewertung, der Medizin und der Ernährungswissenschaften.* [online].
- BUTTGEREIT, F., D. MEHTA, J. KIRWAN, J. SZECHINSKI, M. BOERS, R.E. ALTEN, J. SUPRONIK, I. SZOMBATI, U. ROMER, S. WITTE und K.G. SAAG, 2013. Low-dose prednisone

chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2) [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(2), 204-210. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2011-201067

CAMPBELL, R.C.J., M. BATLEY, A. HAMMOND, F. IBRAHIM, G. KINGSLEY und D.L. SCOTT, 2012. The impact of disease activity, pain, disability and treatments on fatigue in established rheumatoid arthritis [online]. *Clinical rheumatology*, 31(4), 717-722. ISSN 0770-3198. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10067-011-1887-y

CANNELL, J.J., W.B. GRANT und M.F. HOLICK, 2014. Vitamin D and inflammation [online]. *Dermato-endocrinology*, 6(1), e983401. ISSN 1938-1972. Verfügbar unter: doi:10.4161/19381980.2014.983401

CAPITANESCU, B., C. SIMIONESCU, C. MARGARITESCU, A. STEPAN und R. CIUREA, 2011. Clinical and morphological aspects of sinovitis in early rheumatoid arthritis. *Current health sciences journal*, 37(1), 17-20.

CHAPURLAT, R., 2016. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis? [online]. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, 83(4), 381-383. ISSN 1297-319X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jbspin.2015.12.002

CHARLES-SCHOEMAN, C., Y.Y. LEE, A. SHAHBAZIAN, X. WANG, D. ELASHOFF, J.R. CURTIS, I. NAVARRO-MILLAN, S. YANG, L. CHEN, S.S. COFIELD, L.W. MORELAND, H. PAULUS, J. O'DELL, J. BATHON, S.L. BRIDGES, JR und S.T. REDDY, 2016. Improvement in HDL Function in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate Monotherapy or Combination Therapy in the TEAR Trial [online]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. ISSN 2326-5191. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.39833

CHOY, E., 2012. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 Suppl 5, 11. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/kes113

COATES, L.C. und P.S. HELLIWELL, 2016. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(4), 640-643. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2015-208617

COOPER, B.S. und D.P. RICE, 1976. The economic cost of illness revisited. *Social security bulletin*, 39(2), 21-36.

CURTIS, J.R., T. MCVIE, T.R. MIKULS, R.J. REYNOLDS, I. NAVARRO-MILLAN, J. O'DELL, L.W. MORELAND, S.L. BRIDGES, JR, V.K. RANGANATH und S.S. COFIELD, 2013. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial [online]. *The Journal of rheumatology*, 40(5), 572-578. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.120715

DABAI, N.S., P. PRAMYOTHIN und M.F. HOLICK, 2012. The effect of ultraviolet radiation from a novel portable fluorescent lamp on serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in healthy adults with Fitzpatrick skin types II and III [online]. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 28(6), 307-311. ISSN 0905-4383. Verfügbar unter: doi:10.1111/phpp.12000

DATTA, P., M.K. BOGH, P. OLSEN, P. ERIKSEN, A.V. SCHMEDES, M.M.-L. GRAGE, P.A. PHILIPSEN und H.C. WULF, 2012. Increase in serum 25-hydroxyvitamin-D3 in humans after solar exposure under natural conditions compared to artificial UVB exposure of hands and face [online]. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 11(12), 1817-1824. ISSN 1474-905X. Verfügbar unter: doi:10.1039/c2pp25093d

DETERT, J., 2011. Pathogenese der Parodontitis bei rheumatischen Erkrankungen [online]. *wissen kompakt*, (5), 33-45. *wissen kompakt*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11838-011-0128-1

DETERT, J., H. BASTIAN, J. LISTING, A. WEISS, S. WASSENBERG, A. LIEBHABER, K. ROCKWITZ, R. ALTEN, K. KRUGER, R. RAU, C. SIMON, E. GREMMELSBACHER, T. BRAUN, B. MARSMANN, V. HOHNE-ZIMMER, K. EGERER, F. BUTTGEREIT und G.-R. BURMESTER, 2013. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(6), 844-850. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2012-201612

DETERT, J., N. PISCHON, G.R. BURMESTER und F. BUTTGEREIT, 2010. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease [online]. *Arthritis research & therapy*, 12(5), 218. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/ar3106

DETERT, J., R. DZIURLA, P. HOFF, T. GABER, P. KLAUS, H. BASTIAN, T. BRAUN, S. SCHELLMANN, T. PENZEL, I. FIETZE, P.-A. LOESCHMANN, P. JAEHNIG, R.H. STRAUB, G.R. BURMESTER und F. BUTTGEREIT, 2016. Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*.

DI GIUSEPPE, D., N. ORSINI, L. ALFREDSSON, J. ASKLING und A. WOLK, 2013. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women [online]. *Arthritis research & therapy*, 15(2), R56. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/ar4218

DOUGADOS, M., M. SOUBRIER, A. ANTUNEZ, P. BALINT, A. BALSÀ, M.H. BUCH, G. CASADO, J. DETERT, B. EL-ZORKANY, P. EMERY, N. HAJJAJ-HASSOUNI, M. HARIGAI, S.-F. LUO, R. KURUCZ, G. MACIEL, E.M. MOLA, C.M. MONTECUCCO, I. MCINNES, H. RADNER, J.S. SMOLEN, Y.-W. SONG, H.E. VONKEMAN, K. WINTHROP und J. KAY, 2014. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1), 62-68. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204223

EMAMIKIA, S., E.V. ARKEMA, N. GYORI, J. DETERT, K. CHATZIDIONYSIOU, M. DOUGADOS, G.R. BURMESTER und R. VAN VOLLENHOVEN, 2016. Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials [online]. *RMD open*, 2(2), e000323. ISSN 2056-5933. Verfügbar unter: doi:10.1136/rmdopen-2016-000323

EMERY, P., 1995. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *British journal of rheumatology*, 34 Suppl 2, 87-90.

EMERY, P., J.S. SMOLEN, A. GANGULI, S. MEERWEIN, Y. BAO, H. KUPPER, N. CHEN und A. KAVANAUGH, 2016. Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(8), 1458-1465. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/kew056



EULAR. *Questions and answers on rheumatic diseases* [online] [Zugriff am: 1. Oktober 2016]. Verfügbar unter: <http://www.eular.org/myUploadData/files/Q-and-A-on-RMDs.pdf>

FEINSTEIN, A.R., 1970. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *Journal of chronic diseases*, 23(7), 455-468.

FELSON, D.T., J.S. SMOLEN, G. WELLS, B. ZHANG, VAN TUYL, LILIAN H D, J. FUNOVITS, D. ALETAHA, C.F. ALLAART, J. BATHON, S. BOMBARDIERI, P. BROOKS, A. BROWN, M. MATUCCI-CERINIC, H. CHOI, B. COMBE, M. de WIT, M. DOUGADOS, P. EMERY, D. FURST, J. GOMEZ-REINO, G. HAWKER, E. KEYSTONE, D. KHANNA, J. KIRWAN, T.K. KVIEN, R. LANDEWE, J. LISTING, K. MICHAUD, E. MARTIN-MOLA, P. MONTIE, T. PINCUS, P. RICHARDS, J.N. SIEGEL, L.S. SIMON, T. SOKKA, V. STRAND, P. TUGWELL, A. TYNDALL, D. VAN DER HEIJDE, S. VERSTAPPEN, B. WHITE, F. WOLFE, A. ZINK und M. BORSERS, 2011. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [online]. *Arthritis and rheumatism*, 63(3), 573-586. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.30129

FRAGIADAKI, K., M.G. TEKTONIDOU, M. KONSTA, G.P. CHROUSOS und P.P. SFIKAKIS, 2012. Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis [online]. *The Journal of rheumatology*, 39(1), 60-62. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.110617

FRANSEN, J. und VAN RIEL, PIET L C M, 2009. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria [online]. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 35(4), 745-57, vii-viii. ISSN 0889-857X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.rdc.2009.10.001

FRANSEN, J., M.C.W. CREEMERS und VAN RIEL, P L C M, 2004. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 43(10), 1252-1255. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/keh297

FUGGLE, N.R., T.O. SMITH, A. KAUL und N. SOFAT, 2016. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis [online]. *Frontiers in immunology*, 7, 80. ISSN 1664-3224. Verfügbar unter: doi:10.3389/fimmu.2016.00080

GARRETT, S., T. JENKINSON, L.G. KENNEDY, H. WHITELOCK, P. GAISFORD und A. CALLIN, 1994. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*, 21(12), 2286-2291.

GENERAAL, E., N. VOGELZANGS, G.J. MACFARLANE, R. GEENEN, J.H. SMIT, PENNINX, BRENDA W J H und J. DEKKER, 2014. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders [online]. *BMC musculoskeletal disorders*, 15, 227. ISSN 1471-2474. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2474-15-227

GENT, Y.Y.J., A.E. VOSKUYL, R.W. KLOET, D. VAN SCHAARDENBURG, O.S. HOEKSTRA, B.A.C. DIJKMANS, A.A. LAMMERTSMA und VAN DER LAKEN, CONNY J, 2012. Macrophage positron emission tomography imaging as a biomarker for preclinical rheumatoid arthritis: findings of a prospective pilot study [online]. *Arthritis and rheumatism*, 64(1), 62-66. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.30655

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS, 2015. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden

of Disease Study 2013 [online]. *Lancet* (London, England), 386(9995), 743-800. ISSN 0140-6736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4

GOEKOOP-RUITERMAN, Y.P.M., J.K. de VRIES-BOUWSTRA, C.F. ALLAART, D. VAN ZEBEN, KERSTENS, P J S M, J.M.W. HAZES, A.H. ZWINDERMAN, H.K. RONDAY, K.H. HAN, M.L. WESTEDT, A.H. GERARDS, VAN GROENENDAEL, J H L M, W.F. LEMS, M.V. VAN KRUGTEN, F.C. BREEDVELD und B.A.C. DIJKMANS, 2005. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial [online]. *Arthritis and rheumatism*, 52(11), 3381-3390. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.21405

GRAF, J., R. SCHERZER, C. GRUNFELD und J. IMBODEN, 2009. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis [online]. *PLoS one*, 4(7), e6242. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0006242

GRANDT D und SCHUBERT I, 2016. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, (39), 1-245.

GRIGOR, C., H. CAPELL, A. STIRLING, A.D. MCMAHON, P. LOCK, R. VALLANCE, W. KINCAID und D. PORTER, 2004. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial [online]. *Lancet* (London, England), 364(9430), 263-269. ISSN 0140-6736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(04)16676-2

GRON, K.L., L.M. ORNBJERG, M.L. HETLAND, F. ASLAM, N.A. KHAN, J.W.G. JACOBS, D. HENROHN, J.J. RASKER, M.J. KAUPPI, H.-C. LANG, L.M.H. MOTA, A. AGGARWAL, H. YAMANAKA, H. BADSHA, L. GOSSEC, M. CUTOLO, G. FERRACCIOLI, E. GREMESE, E. BONG LEE, N. INANC, H. Direskeneli, P. TAYLOR, M. HUISMAN, R. ALTEN, C. POHL, O. OYOO, S. STROPUVIENE, A.A. DROSOS, E. KERZBERG, C. ANCUTA, A. MOFTI, M. BERGMAN, J. DETERT, Z.I. SELIM, E.A. ABDA, B. REXHEPI und T. SOKKA, 2014. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. *Clinical and experimental rheumatology*, 32(6), 869-877.

GUILLEMIN, F., S. BRIANCON und J. POUREL, 1992. Validity and discriminant ability of the HAQ Functional Index in early rheumatoid arthritis. *Disability and rehabilitation*, 14(2), 71-77.

GULACSI, L., V. BRODSZKY, P. BAJI, H. KIM, S.Y. KIM, Y.Y. CHO und M. PENTEK, 2015. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations [online]. *Expert review of clinical immunology*, 11 Suppl 1, S43-52. ISSN 1744-666X. Verfügbar unter: doi:10.1586/1744666X.2015.1090313

GULLICK, N.J., S.P. OAKLEY, A. ZAIN, T. GIBSON, T. JONES, A. MISTLIN, J.D. REES, G.S. PANAYI und B.W. KIRKHAM, 2012. Goal-directed therapy for RA in routine practice is associated with improved function in patients with disease duration up to 15 years [online]. *Rheumatology* (Oxford, England), 51(4), 759-761. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/ker399

HASCHKA, J., M. ENGLBRECHT, A.J. HUEBER, B. MANGER, A. KLEYER, M. REISER, S. FINZEL, H.-P. TONY, S. KLEINERT, M. FEUCHTENBERGER, M. FLECK, K. MANGER, W. OCHS, M. SCHMITT-HAENDLE, J. WENDLER, F. SCHUCH, M. RONNEBERGER, H.-M. LORENZ, H. NUESSELEIN, R. ALTEN, W. DEMARY, J. HENES, G. SCHETT und J. RECH, 2016. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping anti-rheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study

[online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), 45-51. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2014-206439

HAZLEWOOD, G.S., C. BARNABE, G. TOMLINSON, D. MARSHALL, D.J. DEVOE und C. BOMBARDIER, 2016. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis [online]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8, CD010227. ISSN 1361-6137. Verfügbar unter: doi:10.1002/14651858.CD010227.pub2

HEIMANS, L., G. AKDEMIR, K.V.C.W.-d. BOER, Y.P. GOEKOOP-RUITERMAN, E.T. MOLENAAR, J.H.L.M. VAN GROENENDAEL, A.J. PEETERS, G.M. STEUP-BEEKMAN, L.R. LARD, P.B.J. de SONNAVILLE, B.A.M. GRILLET, T.W.J. HUIZINGA und C.F. ALLAART, 2016. Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study) [online]. *Arthritis research & therapy*, 18, 23. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/s13075-015-0912-y

Henke K-D, Martin K, Behrens C, 1997. *Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990*. Berlin. Diskussionspapier / Wirtschaftswissenschaftliche Dokumentation, Technische Universität Berlin. 1997,2.

HETLAND, M.L., D.V. JENSEN und N.S. KROGH, 2014. Monitoring patients with rheumatoid arthritis in routine care: experiences from a treat-to-target strategy using the DANBIO registry. *Clinical and experimental rheumatology*, 32(5 Suppl 85), S-141-6.

HETLAND, M.L., H.M. LINDEGAARD, A. HANSEN, J. PODENPHANT, J. UNKERSKOV, V.S. RINGSDAL, M. OSTERGAARD und U. TARP, 2008. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(7), 1023-1026. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2007.087262

HIFINGER, M., M. HILIGSMANN, S. RAMIRO, V. WATSON, J.L. SEVERENS, B. FAUTREL, T. UHLIG, R. VAN VOLLENHOVEN, P. JACQUES, J. DETERT, J. CANAS DA SILVA, C.A. SCIRE, F. BERGHEA, L. CARMONA, M. PENTEK, A. KEAT und A. BOONEN, 2016. Economic considerations and patients' preferences affect treatment selection for patients with rheumatoid arthritis: a discrete choice experiment among European rheumatologists [online]. *Annals of the rheumatic diseases*. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2016-209202

HITCHON, C.A., F. CHANDAD, E.D. FERUCCI, A. WILLEMZE, A. IOAN-FACSINAY, D. VAN DER WOUDE, J. MARKLAND, D. ROBINSON, B. ELIAS, M. NEWKIRK, R.M. TOES, T.W.J. HUIZINGA und H.S. EL-GABALAWY, 2010. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives [online]. *The Journal of rheumatology*, 37(6), 1105-1112. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.091323

HOLLAN, I., P.H. DESSEIN, N. RONDA, M.C. WASKO, E. SVENUNGSSON, S. AGEWALL, J.W. COHEN-TERVAERT, K. MAKI-PETAJA, M. GRUNDTVIG, G.A. KARPOUZAS und P.L. MERONI, 2015. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [online]. *Autoimmunity reviews*, 14(10), 952-969. ISSN 1568-9972. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.autrev.2015.06.004

HORSLEV-PETERSEN, K., M.L. HETLAND, L.M. ORNBJERG, P. JUNKER, J. PODENPHANT, T. ELLINGSEN, P. AHLQUIST, H. LINDEGAARD, A. LINAUSKAS, A.

SCHLEMMER, M.Y. DAM, I. HANSEN, T. LOTTENBURGER, C.G. AMMITZBOLL, A. JORGENSEN, S.B. KRINTEL, J. RAUN, J.S. JOHANSEN, M. OSTERGAARD und K. STENGAARD-PEDERSEN, 2016. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA) [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(9), 1645-1653. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2015-208166

HUSCHER, D., S. MERKESDAL, K. THIELE, H. ZEIDLER, M. SCHNEIDER und A. ZINK, 2006. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(9), 1175-1183. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2005.046367

HUSCHER, D., T. MITTENDORF, U. von HINUBER, I. KOTTER, G. HOESE, A. PFAFFLIN, S. BISCHOFF und A. ZINK, 2015. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 738-745. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204311

ICKS, A., N. CHERNYAK, K. BESTEHORN, B. BRUGGENJURGEN, J. BRUNS, O. DAMM, C.-M. DINTSIOS, K. DREINHOFER, A. GANDJOUR, A. GERBER, W. GREINER, P. HERMANEK, F. HESSEL, R. HEYMAN, E. HUPPERTZ, C. JACKE, H. KACHELE, R. KILIAN, D. KLINGENBERGER, P. KOLOMINSKY-RABAS, H. KRAMER, C. KRAUTH, M. LUNGEN, T. NEUMANN, F. PORZSOLT, A. PRENZLER, F. PUESCHNER, R. RIEDEL, A. RUTHER, H.J. SALIZE, E. SCHARNETZKY, W. SCHWERD, H.-K. SELBMANN, H. SIEBERT, D. STENGEL, S. STOCK, H. VOLLER, J. WASEM und M. SCHRAPPE, 2010. Methods of health economic evaluation for health services research [online]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 72(12), 917-933. ISSN 0941-3790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0030-1262859

ISHIKAWA, L.L.W., P.M. COLAVITE, FRAGA-SILVA, THAIS FERNANDA DE CAMPOS, L.A.N. MIMURA, T.G.D. FRANCA, S.F.G. ZORZELLA-PEZAVENTO, F. CHIUSO-MINICUCCI, L.D. MARCOLINO, M. PENITENTI, M.R.V. IKOMA und A. SARTORI, 2016. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis [online]. *Clinical reviews in allergy & immunology*. ISSN 1080-0549. Verfügbar unter: doi:10.1007/s12016-016-8577-0

JAKOVLJEVIC, M. und L. OSTOJIC, 2013. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatria Danubina*, 25 Suppl 1, 18-28.

JEFFERY, L.E., K. RAZA und M. HEWISON, 2016. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application [online]. *Nature reviews. Rheumatology*, 12(4), 201-210. ISSN 1759-4790. Verfügbar unter: doi:10.1038/nrrheum.2015.140

JENKINSON, C., L. WRIGHT und A. COULTER, 1994. Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 3(1), 7-12.

JOENSUU, J.T., S. HUOPONEN, K.J. AALTONEN, Y.T. KONTTINEN, D. NORDSTROM und M. BLOM, 2015. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review [online]. *PloS one*, 10(3), e0119683. ISSN 1932-6203. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0119683

JOHANSSON, L., N. SHERINA, N. KHARLAMOVA, B. POTEPA, B. LARSSON, L. ISRAELSSON, J. POTEPA, S. RANTAPAA-DAHLQVIST und K. LUNDBERG, 2016. Concen-

tration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis [online]. *Arthritis research & therapy*, 18, 201. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/s13075-016-1100-4

KARLSON, E.W., D. VAN SCHAARDENBURG und A.H. VAN DER HELM-VAN MIL, 2016. Strategies to predict rheumatoid arthritis development in at-risk populations [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(1), 6-15. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/keu287

KATZ, P., M. MARGARETTEN, L. TRUPIN, G. SCHMAJUK, J. YAZDANY und E. YELIN, 2016. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis [online]. *Arthritis care & research*, 68(1), 81-90. ISSN 2151-464X. Verfügbar unter: doi:10.1002/acr.22577

KEEN, H.I., P.G. CONAGHAN und S.E. TETT, 2013. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis [online]. *Expert opinion on drug safety*, 12(4), 581-588. ISSN 1474-0338. Verfügbar unter: doi:10.1517/14740338.2013.798299

KEROLA, A.M., T. KEROLA, M.J. KAUPPI, H. KAUTIAINEN, L.J. VIRTA, K. PUOLAKKA und T.V.M. NIEMINEN, 2013. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(11), 1826-1829. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2012-202398

KILTZ, U., J. SIEPER, M. BACKHAUS, B. BUSS, E. GROMNICA-IHLE, H. HAIBEL, L. HAMMEL, K. KARBERG, S. REHART, M. RUDWALEIT, F. SCHUCH, P. STEFFENS-KORBANKA und J. BRAUN, 2016. Treat-to-target (T2T) recommendation for patients with spondyloarthritis - translation into German [online]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. ISSN 0340-1855. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00393-016-0124-0

KIRWAN, J.R., P. MINNOCK, A. ADEBAJO, B. BRESNIHAN, E. CHOY, M. de WIT, M. HAZES, P. RICHARDS, K. SAAG, M. SUAREZ-ALMAZOR, G. WELLS und S. HEWLETT, 2007. Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 34(5), 1174-1177.

KLAUS P, KÖHLER V, BRAUN T, HÖHNE-ZIMMER V und BUTTGEREIT F, BURMESTER G, DETERT J., 2013. Hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel in einer Früharthritis-Sprechstunde. Abstract. *Z Rheumatologie*, 72(2), 55-56.

KOOPMANSCHAP, M.A., F.F. RUTTEN, B.M. VAN INEVELD und L. VAN ROIJEN, 1995. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of health economics*, 14(2), 171-189.

KREMERS, H.M., P. NICOLA, C.S. CROWSON, W.M. O'FALLON und S.E. GABRIEL, 2004. Therapeutic strategies in rheumatoid arthritis over a 40-year period. *The Journal of rheumatology*, 31(12), 2366-2373.

LARD, L.R., H. VISSER, I. SPEYER, I.E. VANDER HORST-BRUIJNSMA, A.H. ZWINDERMAN, F.C. BREEDVELD und J.M. HAZES, 2001. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *The American journal of medicine*, 111(6), 446-451.

LINSEISEN J, BECHTHOLD A, BISCHOFF-FERRARI HA ET AL., Bonn 2011. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten – Stellungnahme. V. DGfEe, ed., 1.

MANRIQUE-ARIJA, S., I. URENA, P. VALDIVIELSO, J. RIOJA, F.G. JIMENEZ-NUNEZ, M.V. IRIGOYEN und A. FERNANDEZ-NEBRO, 2016. Insulin resistance and levels of adipokines in

- patients with untreated early rheumatoid arthritis [online]. *Clinical rheumatology*, 35(1), 43-53. ISSN 0770-3198. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10067-015-3106-8
- MARADIT-KREMERS, H., P.J. NICOLA, C.S. CROWSON, K.V. BALLMAN und S.E. GABRIEL, 2005. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study [online]. *Arthritis and rheumatism*, 52(3), 722-732. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.20878
- MATSUOKA, L.Y., L. IDE, J. WORTSMAN, J.A. MACLAUGHLIN und M.F. HOLICK, 1987. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 64(6), 1165-1168. ISSN 0021-972X. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem-64-6-1165
- McNair DM, Lorr M, Droppleman LF, 1971. *Profile of mood states*. CA.
- MIDTBO, H., A.G. SEMB, K. MATRE, T.K. KVIEN und E. GERDTS, 2016a. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2016-209223
- MIDTBO, H., E. GERDTS, T.K. KVIEN, I.C. OLSEN, M.T. LONNEBAKKEN, E.S. DAVIDSEN, S. ROLLEFSTAD und A.G. SEMB, 2016b. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis [online]. *Blood pressure*, 25(5), 298-304. ISSN 0803-7051. Verfügbar unter: doi:10.3109/08037051.2016.1172867
- MILLER, W. D., D. D. S, November 1891. *The Human Mouth as a Focus of Infection*: Philadelphia; S.S. White Dental Manufacturing Co. Page(s) 913-919.
- MINNOCK, P., D.J. VEALE, B. BRESNIHAN, O. FITZGERALD und G. MCKEE, 2015. Factors that influence fatigue status in patients with severe rheumatoid arthritis (RA) and good disease outcome following 6 months of TNF inhibitor therapy: a comparative analysis [online]. *Clinical rheumatology*, 34(11), 1857-1865. ISSN 0770-3198. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10067-015-3088-6
- MOK, C.C., 2016. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: are we there yet? [online]. *Expert review of clinical pharmacology*, 9(5), 675-680. ISSN 1751-2433. Verfügbar unter: doi:10.1586/17512433.2016.1146589
- MOLDOFSKY, H., 2010. Rheumatic manifestations of sleep disorders [online]. *Current opinion in rheumatology*, 22(1), 59-63. ISSN 1040-8711. Verfügbar unter: doi:10.1097/BOR.0b013e328333b9cc
- NAGY, G. und R.F. VAN VOLLENHOVEN, 2015. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? [online]. *Arthritis research & therapy*, 17, 181. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/s13075-015-0707-1
- NAM, J.L. und P. EMERY, 2013. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? [online]. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 27(4), 537-554. ISSN 1521-6942. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.berh.2013.09.003
- NAM, J.L., S. RAMIRO, C. GAUJOUX-VIALA, K. TAKASE, M. LEON-GARCIA, P. EMERY, L. GOSSEC, R. LANDEWE, J.S. SMOLEN und M.H. BUCH, 2014. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(3), 516-528. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204577

NICASSIO, P.M., S.R. ORMSETH, M.K. CUSTODIO, M.R. IRWIN, R. OLMSTEAD und M.H. WEISMAN, 2012. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis [online]. *The Journal of rheumatology*, 39(9), 1807-1813. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.111068

NIELEN, M.M.J., D. VAN SCHAARDENBURG, H.W. REESINK, VAN DE STADT, ROB J, VAN DER HORST-BRUIJNSMA, IRENE E, DE KONING, MARGRET H M T, M.R. HABIBUW, J.P. VANDENBROUCKE und B.A.C. DIJKMANS, 2004. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors [online]. *Arthritis and rheumatism*, 50(2), 380-386. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.20018

NORHEIM, K.B., G. JONSSON und R. OMDAL, 2011. Biological mechanisms of chronic fatigue [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 50(6), 1009-1018. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/keq454

NURMOHAMED, M.T., 2015. Editorial: treat to target in rheumatoid arthritis: good for the joints as well as the heart? [online]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), 1412-1415. ISSN 2326-5191. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.39096

O'DELL, J.R., 1998. Triple therapy with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 24(3), 465-477.

O'DELL, J.R., T.R. MIKULS, T.H. TAYLOR, V. AHLUWALIA, M. BROPHY, S.R. WARREN, R.A. LEW, A.C. CANNELLA, G. KUNKEL, C.S. PHIBBS, A.H. ANIS, S. LEATHERMAN und E. KEYSTONE, 2013. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure [online]. *The New England journal of medicine*, 369(4), 307-318. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1303006

OGRENDIK, M., 2013. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens [online]. *International journal of general medicine*, 6, 383-386. ISSN 1178-7074. Verfügbar unter: doi:10.2147/IJGM.S45929

OUDE VOSHAAR, MARTIJN A H, P.M. ten KLOOSTER, C. BODE, H.E. VONKEMAN, C.A.W. GLAS, T. JANSEN, I. VAN ALBADA-KUIPERS, VAN RIEL, PIET L C M und VAN DE LAAR, MART A F J, 2015. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis: a psychometric comparison of single-item, multiitem, and multidimensional measures [online]. *The Journal of rheumatology*, 42(3), 413-420. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.140389

PAZDUR, J., R. PLOSKI, K. BOGUNIA-KUBIK, M. POLAK, E. JASTRZEBSKA, A. LANGE und A. RYZEWSKA, 1998. Can HLA-DRB1 typing have prognostic value in patients with undifferentiated chronic arthritis? *Tissue antigens*, 51(6), 678-680.

PELAJO, C.F., J.M. LOPEZ-BENITEZ und L.C. MILLER, 2010. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders [online]. *Autoimmunity reviews*, 9(7), 507-510. ISSN 1568-9972. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.autrev.2010.02.011

PETERS, M.J.L., D.P.M. SYMMONS, D. MCCAREY, B.A.C. DIJKMANS, P. NICOLA, T.K. KVIEN, I.B. MCINNES, H. HAENTZSCHEL, M.A. GONZALEZ-GAY, S. PROVAN, A. SEMB, P. SIDIROPOULOS, G. KITAS, Y.M. SMULDERS, M. SOUBRIER, Z. SZEKANECZ, N. SATTAR und M.T. NURMOHAMED, 2010. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(2), 325-331. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2009.113696

PIERINGER H, H.U., 2013. Why rheumatoid arthritis needs cardiologists [online]. *Z Rheumatologie*, 72(4), 361. *Z Rheumatologie*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00393-013-1198-6

PINCUS, T., A. KAVANAUGH und T. SOKKA, 2004. Benefit/risk of therapies for rheumatoid arthritis: underestimation of the "side effects" or risks of RA leads to underestimation of the benefit/risk of therapies. *Clinical and experimental rheumatology*, 22(5 Suppl 35), 11.

PINCUS, T., G. FERRACCIOLI, T. SOKKA, A. LARSEN, R. RAU, I. KUSHNER und F. WOLFE, 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 (Oxford, England)*, 41(12), 1346-1356.

PINCUS, T., R.H. BROOKS und L.F. CALLAHAN, 1999. A proposed 30-45 minute 4 page standard protocol to evaluate rheumatoid arthritis (SPERA) that includes measures of inflammatory activity, joint damage, and longterm outcomes. *The Journal of rheumatology*, 26(2), 473-480.

PISCHON, N., D. HOEDKE, S. KURTH, P. LEE, H. DOMMISCH, A. STEINBRECHER, T. PISCHON, G.R. BURMESTER, F. BUTTGEREIT, J. DETERT und G. RIEMEKASTEN, 2016. Increased Periodontal Attachment Loss in Patients With Systemic Sclerosis [online]. *Journal of periodontology*, 87(7), 763-771. ISSN 0022-3492. Verfügbar unter: doi:10.1902/jop.2016.150475

PISCHON, N., T. PISCHON, E. GULMEZ, J. KROGER, P. PURUCKER, B.-M. KLEBER, H. LANDAU, P.-G. JOST-BRINKMANN, P. SCHLATTMANN, J. ZERNICKE, G.-R. BURMESTER, J.-P. BERNIMOULIN, F. BUTTGEREIT und J. DETERT, 2010. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(1), 34-38. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2008.097212

PISCHON, N., T. PISCHON, J. KROGER, E. GULMEZ, B.-M. KLEBER, J.-P. BERNIMOULIN, H. LANDAU, P.-G. BRINKMANN, P. SCHLATTMANN, J. ZERNICKE, F. BUTTGEREIT und J. DETERT, 2008. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis [online]. *Journal of periodontology*, 79(6), 979-986. ISSN 0022-3492. Verfügbar unter: doi:10.1902/jop.2008.070501

PLUDOWSKI, P., M.F. HOLICK, S. PILZ, C.L. WAGNER, B.W. HOLLIS, W.B. GRANT, Y. SHOENFELD, E. LERCHBAUM, D.J. LLEWELLYN, K. KIENREICH und M. SONI, 2013. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence [online]. *Autoimmunity reviews*, 12(10), 976-989. ISSN 1568-9972. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.autrev.2013.02.004

RADNER, H., T. NEOGI, J.S. SMOLEN und D. ALETAHA, 2014. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1), 114-123. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2013-203284

RAU, R., S. WASSENBERG, G. HERBORN, G. STUCKI und A. GEBLER, 1998. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 25(11), 2094-2107.

RAYCHAUDHURI, S., 2010. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis [online]. *Current opinion in rheumatology*, 22(2), 109-118. ISSN 1040-8711. Verfügbar unter: doi:10.1097/BOR.0b013e328336474d

RAZA, K., C.E. BUCKLEY, M. SALMON und C.D. BUCKLEY, 2006. Treating very early rheumatoid arthritis [online]. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 20(5), 849-863. ISSN 1521-6942. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.berh.2006.05.005



Rice DP, 1966. *Estimating the cost of illness*. Washington, D.C: U.S. Dept. of Health Education and Welfare. Public Health Service. Div. of Med. Care Administration. Health Economics Branch. Public Health Service publication Health economics series. 6.

ROHNER, E., J. DETERT, P. KOLAR, A. HOCKE, P. N'GUESSAN, G. MATZIOLIS, V. KANITZ, J.P. BERNIMOULIN, A. KIELBASSA, G.R. BURMESTER, F. BUTTGEREIT und N. PISCHON, 2010. Induced apoptosis of chondrocytes by Porphyromonas gingivalis as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis [online]. *Calcified tissue international*, 87(4), 333-340. ISSN 0171-967X. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00223-010-9389-5

ROHNER, E., P. HOFF, G. MATZIOLIS, C. PERKA, B. RIEP, F.C. NICHOLS, A.M. KIELBASSA, J. DETERT, G.R. BURMESTER, F. BUTTGEREIT, J. ZAHLTEN und N. PISCHON, 2012. The impact of Porphyromonas gingivalis lipids on apoptosis of primary human chondrocytes [online]. *Connective tissue research*, 53(4), 327-333. ISSN 0300-8207. Verfügbar unter: doi:10.3109/03008207.2012.657308

ROSEN, Y., J. DAICH, I. SOLIMAN, E. BRATHWAITE und Y. SHOENFELD, 2016. Vitamin D and autoimmunity [online]. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1-9. ISSN 0300-9742. Verfügbar unter: doi:10.3109/03009742.2016.1151072

ROSENBAUM, J.T. und M.J. ASQUITH, 2016. The Microbiome: a Revolution in Treatment for Rheumatic Diseases? [online]. *Current rheumatology reports*, 18(10), 62. ISSN 1523-3774. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11926-016-0614-8

ROSSINI, M., S. MADDALI BONGI, G. LA MONTAGNA, G. MINISOLA, N. MALAVOLTA, L. BERNINI, E. CACACE, L. SINIGAGLIA, O. DI MUNNO und S. ADAMI, 2010. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability [online]. *Arthritis research & therapy*, 12(6), R216. ISSN 1478-6354. Verfügbar unter: doi:10.1186/ar3195

SALT, E. und S.K. FRAZIER, 2010. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of the literature. *Orthopedic nursing*, 29(4), 260-275.

SANTOS-MORENO, P., G. SAAVEDRA-MARTINEZ, J. BELLO-GUALTERO und D. GOMEZ-MORA, 2015. Cost Reduction For A Health System Through Decreasing Number Of Eligible Patients For Biological Therapy In Patients With Rheumatoid Arthritis Using The Treat To Target Recommendations [online]. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(7), A808. ISSN 1098-3015. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jval.2015.09.092

SCHETT, G., P. EMERY, Y. TANAKA, G. BURMESTER, D.S. PISETSKY, E. NAREDO, B. FAUTREL und R. VAN VOLLENHOVEN, 2016. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(8), 1428-1437. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2016-209201

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). 3., überarb. und erw. Aufl. Berlin: SpringerMedizin. ISBN 364223268X.

SCHWARTING, A., 2015. In Rheinland-Pfalz optimiert das Netzwerk ADAPThera durch koordinierte Kooperation die rheumatologische Versorgung – erste Ergebnisse. *Deutsches Ärzteblatt*, 112(43), 1772.

SCUBLINSKY, D. und C.D. GONZALEZ, 2016. Quantifying Disease in Challenging Conditions: Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis [online]. *The Journal of rheumatology*, 43(7), 1263-1264. ISSN 0315-162X. Verfügbar unter: doi:10.3899/jrheum.160522

SMOLEN, J.S., 2016. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis [online]. *Current opinion in rheumatology*, 28(3), 297-302. ISSN 1040-8711. Verfügbar unter: doi:10.1097/BOR.0000000000000284

SMOLEN, J.S., P. EMERY, R. FLEISCHMANN, R.F. VAN VOLLENHOVEN, K. PAVELKA, P. DUREZ, B. GUERETTE, H. KUPPER, L. REDDEN, V. ARORA und A. KAVANAUGH, 2014a. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial [online]. *Lancet (London, England)*, 383(9914), 321-332. ISSN 0140-6736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(13)61751-1

SMOLEN, J.S., R. LANDEWE, F.C. BREEDVELD, M. BUCH, G. BURMESTER, M. DOUGADOS, P. EMERY, C. GAUJOUX-VIALA, L. GOSSEC, J. NAM, S. RAMIRO, K. WINTHROP, M. de WIT, D. ALETAHA, N. BETTERIDGE, J.W.J. BIJLSMA, M. BOERS, F. BUTTGEREIT, B. COMBE, M. CUTOLO, N. DAMJANOV, J.M.W. HAZES, M. KOULOUMAS, T.K. KVIEN, X. MARIETTE, K. PAVELKA, VAN RIEL, PIET L C M, A. RUBBERT-ROTH, M. SCHOLTE-VOSHAAR, D.L. SCOTT, T. SOKKA-ISLER, J.B. WONG und D. VAN DER HEIJDE, 2014b. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(3), 492-509. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

SMOLEN, J.S., R. LANDEWE, F.C. BREEDVELD, M. DOUGADOS, P. EMERY, C. GAUJOUX-VIALA, S. GORTER, R. KNEVEL, J. NAM, M. SCHOELS, D. ALETAHA, M. BUCH, L. GOSSEC, T. HUIZINGA, BIJLSMA, JOHANNES W J W, G. BURMESTER, B. COMBE, M. CUTOLO, C. GABAY, J. GOMEZ-REINO, M. KOULOUMAS, T.K. KVIEN, E. MARTIN-MOLA, I. MCINNES, K. PAVELKA, P. VAN RIEL, M. SCHOLTE, D.L. SCOTT, T. SOKKA, G. VALESINI, R. VAN VOLLENHOVEN, K.L. WINTHROP, J. WONG, A. ZINK und D. VAN DER HEIJDE, 2010. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(6), 964-975. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2009.126532

SOKKA, T., H. KAUTIAINEN, S. TOLOZA, H. MAKINEN, S.M.M. VERSTAPPEN, M. LUND HETLAND, A. NARANJO, E. BAECKLUND, G. HERBORN, R. RAU, M. CAZZATO, L. GOSSEC, V. SKAKIC, F. GOGUS, S. SIERAKOWSKI, B. BRESNIHAN, P. TAYLOR, C. MCCLINTON und T. PINCUS, 2007. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(11), 1491-1496. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2006.069252

SOLOMON, D.H., G.W. REED, J.M. KREMER, J.R. CURTIS, M.E. FARKOUH, L.R. HARROLD, M.C. HOCHBERG, P. TSAO und J.D. GREENBERG, 2015. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events [online]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), 1449-1455. ISSN 2326-5191. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.39098

SPIES, C.M., P. HOFF, J. MAZUCH, T. GABER, B. MAIER, C. STREHL, M. HAHNE, M. JAKSTADT, D. HUSCHER, G.-R. BURMESTER, J. DETERT, A. KRAMER und F. BUTTGEREIT, 2015. Circadian rhythms of cellular immunity in rheumatoid arthritis: a hypothesis-generating study. *Clinical and experimental rheumatology*, 33(1), 34-43.

STEPHENS, S., M.F. BOTTEMAN, M.A. CIFALDI und B.A. VAN HOUT, 2015. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease [online]. *BMJ open*, 5(6), e006560. ISSN 2044-6055. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmjopen-2014-006560

STREHL, C., J.W.J. BIJLSMA, M. de WIT, M. BOERS, N. CAEYERS, M. CUTOLO, B. DASGUPTA, W.G. DIXON, R. GEENEN, T.W.J. HUIZINGA, A. KENT, A.L. de THURAH, J. LISTING, X. MARIETTE, D.W. RAY, H.U. SCHERER, R. SEROR, C.M. SPIES, S. TARP, D. WIEK, K.L. WINTHROP und F. BUTTGEREIT, 2016. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(6), 952-957. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916

SUGIHARA, T., T. ISHIZAKI, T. HOSOYA, S. IGA, W. YOKOYAMA, F. HIRANO, N. MIYASAKA und M. HARIGAI, 2015. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE) [online]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(5), 798-807. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/keu395

SUGIYAMA, D., K. NISHIMURA, K. TAMAKI, G. TSUJI, T. NAKAZAWA, A. MORINOBU und S. KUMAGAI, 2010. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(1), 70-81. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2008.096487

SVENSSON, A.L., R. CHRISTENSEN, F. PERSSON, B.B. LOGSTRUP, A. GIRALDI, C. GRAUGAARD, U. FREDBERG, J. BLEGVAD, T. THYGESEN, I.M.J. HANSEN, A. COLIC, D. BAGDAT, P. AHLQUIST, H.S. JENSEN, K. HORSLEV-PETERSEN, E. SHEETAL, T.G. CHRISTENSEN, L. SVENDSEN, H. EMMERTSEN und T. ELLINGSEN, 2016. Multifactorial intervention to prevent cardiovascular disease in patients with early rheumatoid arthritis: protocol for a multicentre randomised controlled trial [online]. *BMJ open*, 6(4), e009134. ISSN 2044-6055. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmjopen-2015-009134

SYMMONS, D.P., C.R. BANKHEAD, B.J. HARRISON, P. BRENNAN, E.M. BARRETT, D.G. SCOTT und A.J. SILMAN, 1997. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England [online]. *Arthritis and rheumatism*, 40(11), 1955-1961. ISSN 0004-3591. Verfügbar unter: doi:10.1002/1529-0131(199711)40:11<1955::AID-ART6>3.0.CO;2-A

TAK, P.P., T.J. SMEETS, M.R. DAHA, P.M. KLUIN, K.A. MEIJERS, R. BRAND, A.E. MEINDERS und F.C. BREEDVELD, 1997. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis and rheumatism*, 40(2), 217-225.

TANAKA, S., Y. IKARI, T. IJICHI und G. NAKAZAWA, 2016. Treat-to-target lipid control is effective but highlighted poor prognosis without indication of statin following percutaneous coronary intervention [online]. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. ISSN 1868-4297. Verfügbar unter: doi:10.1007/s12928-016-0419-8

THACI, D., R. GALIMBERTI, M. AMAYA-GUERRA, T. ROSENBACH, D. ROBERTSON, R. PEDERSEN, S. YANG, M. KULIGOWSKI und R. BOGGS, 2014. Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial [online]. *Journal of the European Academy of*

- Dermatology and Venereology : JEADV, 28(7), 900-906. ISSN 0926-9959. Verfügbar unter: doi:10.1111/jdv.12207
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [online]. The New England journal of medicine, 329(14), 977-986. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJM199309303291401
- THIELE, K., D. HUSCHER, S. BISCHOFF, S. SPATHLING-MESTEKEMPER, M. BACKHAUS, M. ARINGER, T. KOHLMANN und A. ZINK, 2013. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis [online]. Annals of the rheumatic diseases, 72(7), 1194-1199. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2012-201821
- TOBON, G.J., P. YOUINOU und A. SARAUX, 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis [online]. Journal of autoimmunity, 35(1), 10-14. ISSN 0896-8411. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jaut.2009.12.009
- VAN BREUKELLEN-VAN DER STOEP, D F, B. KLOP, D. VAN ZEBEN, J.M.W. HAZES und M. CASTRO CABEZAS, 2013. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? [online]. Atherosclerosis, 231(1), 163-172. ISSN 0021-9150. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.006
- VAN BREUKELLEN-VAN DER STOEP, DEBORAH F, D. VAN ZEBEN, B. KLOP, VAN DE GEIJN, GERT-JAN M, H.J.W. JANSSEN, N. VAN DER MEULEN, M.A. de VRIES, M. HAZES, E. BIRNIE und M. CASTRO CABEZAS, 2016. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis [online]. Rheumatology (Oxford, England), 55(7), 1210-1216. ISSN 1462-0324. Verfügbar unter: doi:10.1093/rheumatology/kew039
- VAN DER HEIJDE, D.M., 1999. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol, 26, 743.
- VAN DER LINDEN, S., H.A. VALKENBURG und A. CATS, 1984. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism, 27(4), 361-368.
- VAN HALM, V.P., M.J.L. PETERS, A.E. VOSKUYL, M. BOERS, W.F. LEMS, M. VISSER, C.D.A. STEHOUWER, A.M.W. SPIJKERMAN, J.M. DEKKER, G. NIJPELS, R.J. HEINE, L.M. BOUTER, Y.M. SMULDERS, B.A.C. DIJKMANS und M.T. NURMOHAMED, 2009. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation [online]. Annals of the rheumatic diseases, 68(9), 1395-1400. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2008.094151
- VAN HERWAARDEN, N., A.A. DEN BROEDER, W. JACOBS, A. VAN DER MAAS, J.W.J. BIJLSMA, R.F. VAN VOLLENHOVEN und VAN DEN BEMT, BART J F, 2014. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity [online]. The Cochrane database of systematic reviews, (9), CD010455. ISSN 1361-6137. Verfügbar unter: doi:10.1002/14651858.CD010455.pub2
- VAN HOOGMOED, D., J. FRANSEN, H. REPPING-WUTS, L. SPEE, G. BLEIJENBERG und VAN RIEL, P L C M, 2013. The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients [online]. Scandinavian journal of rheumatology, 42(1), 15-19. ISSN 0300-9742. Verfügbar unter: doi:10.3109/03009742.2012.709878

- VAN NIES, J A B, R. TSONAKA, C. GAUJOUX-VIALA, B. FAUTREL und VAN DER HELM-VAN MIL, A H M, 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 [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(5), 806-812. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2014-206047
- VAN NIES, J.A.B., E. BROUWER, F.A. VAN GAALEN, C.F. ALLAART, T.W.J. HUIZINGA, M.D. POSTHUMUS und A.H.M. VAN DER HELM-VAN MIL, 2013. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(8), 1295-1301. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2012-202289
- VAN VOLLENHOVEN, R.F., S. ERNESTAM, P. GEBOREK, I.F. PETERSSON, L. COSTER, E. WALTBRAND, A. ZICKERT, J. THEANDER, A. THORNER, H. HELLSTROM, A. TE-LEMAN, C. DACKHAMMAR, F. AKRE, K. FORSLIND, L. LJUNG, R. ODING, A. CHATZIDIONYSIOU, M. WORNERT und J. BRATT, 2009. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial [online]. *Lancet (London, England)*, 374(9688), 459-466. ISSN 0140-6736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(09)60944-2
- VEDHAM, V., M. VERMA und S. MAHABIR, 2015. Early-life exposures to infectious agents and later cancer development [online]. *Cancer medicine*, 4(12), 1908-1922. ISSN 2045-7634. Verfügbar unter: doi:10.1002/cam4.538
- VGONTZAS, A.N., E. ZOUMAKIS, H.-M. LIN, E.O. BIXLER, G. TRAKADA und G.P. CHROUSOS, 2004. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(9), 4409-4413. ISSN 0021-972X. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2003-031929
- VYAS, D., K.M. O'DELL, J.L. BANDY und E.G. BOYCE, 2013. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. *The Annals of pharmacotherapy*, 47(11), 1524-1531. ISSN 1060-0280. Verfügbar unter: doi:10.1177/1060028013512790
- WASMUS, A., P. KINDEL, S. MATTUSSEK und H.H. RASPE, 1989. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement*, 79, 33-44.
- WELLS, G., J.-C. BECKER, J. TENG, M. DOUGADOS, M. SCHIFF, J. SMOLEN, D. ALETAHA und VAN RIEL, P L C M, 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 [online]. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6), 954-960. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/ard.2007.084459
- WOLFE, F., D.J. HAWLEY und K. WILSON, 1996. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *The Journal of rheumatology*, 23(8), 1407-1417.
- WOODWORTH, T.G. und A.A. DEN BROEDER, 2015. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars [online]. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 29(4-5), 543-549. ISSN 1521-6942. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.berh.2015.10.001

World Health Organization WH, 2016. *Major chronic diseases* [online] [Zugriff am: 28. September 2016]. Verfügbar unter: World Health Organization, [http://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/chronic_diseases/en/)

ZHANG, Y., N. LU, C. PELOQUIN, M. DUBREUIL, T. NEOGI, J.A. AVINA-ZUBIETA, S.K. RAI und H.K. CHOI, 2016. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study [online]. *Annals of the rheumatic diseases*. ISSN 0003-4967. Verfügbar unter: doi:10.1136/annrheumdis-2015-209058

### **8. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Gerd R. Burmester in den vielen Jahren unserer Zusammenarbeit für seine stetige Unterstützung und Motivation, sich dem Thema der klinischen Forschung mit Geduld und Ausdauer in den oft langfristigen Projektvorhaben zu widmen. Ich bedanke mich für seine Förderung, den vielen konstruktiven Hinweisen und Diskussionen, sein Vertrauen in meine selbständige wissenschaftlichen Arbeit und der damit verbundenen Leitung der Studiengruppe INSIDER.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Frank Buttgereit für die Möglichkeiten danken, um gemeinsam mit seinem Forschungsteam vor allem klinische Forschungsprojekte zu initiieren, klinisch zu unterstützen und durchzuführen.

Gerne möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Uebelhack als emeritierten Leiter der Klinik für Psychiatrie und langjährigen Leiter der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin für die wissenschaftliche Förderung und konstruktive Unterstützung in der Entwicklung als auch Umsetzung neuer und vor allem fachübergreifender Projektideen verbunden mit einer stetigen humanistisch-ethischen Diskussion um Fragestellungen aus Wissenschaft, Forschung und realer Lebenswelt bedanken. Ihn als Mentor zu wissen, stärkte meine Überzeugung klinische Forschungsprojekte trotz zahlreicher bürokratischer und projektspezifischer Herausforderungen in meist sehr interdisziplinären Forschungsteams ergebnisorientiert bis zum erfolgreichen Ziel durchzuführen.

An dieser Stelle möchte ich auch Frau Dr. rer. nat. Elena Elstner, Herrn Dr. med. Martin Fenner und Frau Margit Facklam aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte nicht vergessen. Sie haben vor allem zur grundlegenden Förderung meines Forschungsinteresses sowohl auf dem Gebiet der laborexperimentellen Grundlagenforschung als auch in der professionellen Durchführung klinischer Studien in der Onkologie beigetragen, die auch durch den Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. Kurt Possinger im Rahmen meiner Tätigkeit in der AG Mammakarzinom aktiv unterstützt wurde.

Weiterhin möchte ich Frau Roswitha Bussar-Maatz als langjährige Leiterin des Koordinierungszentrums klinischer Studien für die kontinuierliche Förderung meines Interesses für die Prozessverbesserung im Studien- und Qualitätsmanagements von klinischen Studien als auch in der Aus-, Fort- und Weiterbildung von professionellem Studienpersonal meinen Dank aussprechen. Gemeinsam mit ihr habe ich in der Kommission Aus-, Fort- und Weiterbildung von Studienpersonal grundlegende Ausbildungsprogramme für Assistenzpersonal, Ärzte und Studienleiter entwickelt und regelmäßig durchgeführt. Fachliche und zwischenmenschliche Diskussionen entwickelten bei mir das Verständnis für die Notwendigkeit der weiteren Professionalisierung in der Studienlandschaft, um vergleichbare und nachvollziehbare Studienergebnisse im nationalen und internationalen Maßstab zu erreichen.

Ich möchte mich des Weiteren bei Herrn Dr. Joachim Listing aus dem Deutschen Rheumaforschungszentrum für die fachlich-inhaltliche und biometrische Begleitung verschiedener Studienprojekte, für die gemeinsame Bewältigung zahlreicher studienlogistischer Herausforderungen von der ersten Studienidee, über die Studienplanung und –durchführung bis zur finalen Datenauswertung bedanken.

Frau Dr. med. Sonja Kary als ehemalige Leiterin der Studienabteilung der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin erweckte mit ihrem Enthusiasmus und ihrer hohen Motivation mein Interesse für die rheumatologische Versorgungsforschung mit dem Ergebnis der Initiierung einer erfolgreichen Früharthritissprechstunde.

Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus begleitete meinen Weg zur rheumatologischen Forschung mit ihrer Betreuung meiner Promotionsarbeit auf dem Gebiet der Bildgebung. Trotzdem mein weiteres Forschungsinteresse primär der klinischen Studiendurchführung galt, verbindet mich immer wieder ihre konstruktive und fachliche Unterstützung, so dass die Bildgebung meine Forschungsschwerpunkte stetig begleitete.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. Karl Egerer als ehemaligen Leiter des rheumatologischen Antikörper- und Autoimmunlabores der Klinik bedanken. Seine oft kritische, aber sehr konstruktive Sichtweise in der gemeinsamen Diskussion motivierte mich dazu, die Perspektive auf wissenschaftliche Fragestellungen konsequent zu überdenken und die rheumatologisch-immunologische Fragestellungen wissenschaftlich in der Projektarbeit mit ihm gemeinsam zu bearbeiten.

Klinisch-wissenschaftliche Forschung unter den gegenwärtigen zahlreichen Anforderungen in der Patientenbetreuung, der studentischen Lehre als auch der eigenen fachlichen Arbeit sowie wissenschaftlichen Qualifizierung ist ohne ein qualifiziertes und motiviertes Studienteam nicht möglich. Stellvertretend aus meiner onkologisch wissenschaftlichen Tätigkeit möchte ich hier Frau Scholz und Frau Pönisch nennen. Aus meiner Tätigkeit als kommissarische Leitung der Studienabteilung in der Rheumatologie von 2005 bis 2008 und nachfolgend der Studiengruppe INSIDER möchte ich mich stellvertretend für das Assistenzpersonal bei Frau Braun, Frau Höhne-Zimmer, Frau Köhler, Frau Marsmann, Herrn Zernicke, Frau Fröhlich als auch Frau Dettmer, aber auch für die logistische Unterstützung im Patienten- als auch schnittstellenübergreifenden Qualitätsmanagement bei Frau Leist und Frau Follendorf ganz herzlich bedanken. In zahlreichen interdisziplinären Forschungsprojekten unterstützten mich in der Forschungsarbeit zahlreiche Wissenschaftler und Forschungsassistenten. Besonders möchte ich mich bei Frau PD Dr. Nicole Pischon bedanken. Mit ihr konnten wir ein spannendes Querschnittsthema grundlegend mit Forschungsdaten aus der gemeinsamen Betrachtung der Assoziation zwischen der Parodontitis und rheumatologischen Erkrankungen erfolgreich wissenschaftlich bearbeiten. Das gesammelte Patientenprobenmaterial kann nur durch die aktive Unterstützung der Mitarbeiter der Laborforschungsgruppen archiviert und untersucht werden. Stellvertretend möchte ich mich hier bei Herrn Dr. Timo Garber, Frau Manuela Jakstadt, Herrn Dr. Karl Skriner, Herrn Dr. Bruno Stuhlmüller und Herrn Dr. Thomas Häupl als auch bei Frau Dr. Paula Hoff bedanken. Letztere unterstützte mich motivierend in der Bewältigung der Herausforderungen zur Erstellung dieser kumulativen Habilitationsschrift.

Wissenschaftliche Daten in solchen komplexen Projekten zu sammeln und bis zur Auswertung zu führen, ist mit einer Unterstützung der zahlreichen Doktoranden der Human- und Zahnmedizin innerhalb ihrer Graduierung verbunden. Inzwischen sind zahlreiche Graduierungsarbeiten mit einem sehr guten Erfolg von Doktoranden unter meiner begleitenden Themenfindung, Anleitung und kontinuierlichen Begleitung in der Projektumsetzung beendet worden, die mit ihren Teilergebnissen an vielen Publikationen mitgewirkt haben. Stellvertretend möchte ich Herrn Dr. Eric Röhner, Herrn Dr. Hans Bastian, Herrn Dr. Jörn Kröger, Frau Dr. Maria Biersack meinen Dank für die gemeinsame Projektarbeit vermitteln. Aber auch bei Studenten, die in ihren Teilergebnissen in Hausarbeiten zu neuen Projektideen führten, möchte ich mich insbesondere bei Frau Desirée Freier, Frau Christina Jacobsen und Herrn Robert Gutmann bedanken.

Mein besonderer Dank gilt aber meinem Ehemann Herrn Dr. ing. habil. Markus Detert, der mich in den vielen Jahren in allen Herausforderungen des Lebens aktiv und engagiert unterstützte, mir ein guter und konstruktiver Ratgeber in vielen Alltagsfragen ist, aber hier vor allem auch als wissenschaftlicher Berater in der nicht einfachen, wissenschaftlichen Karriere unter teils schwierigen Rahmenbedingungen. Er motivierte mich immer wieder mit viel Geduld als



## 8 Danksagung

---

auch Verständnis, schaffte das dazu notwendige Umfeld und er bahnte viele Möglichkeiten zur interdisziplinären Zusammenarbeit.

## 9. Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 31.10.2016

---

Datum

---

Unterschrift