

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Helios Fachklinik für Rheumatologie

Vogelsang Gommern

Ärztlicher Direktor und Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. J.Kekow

**Faktoren einer radiologischen Progression der chronisch
progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr.med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Isabell Thunert, geb. Trabandt

geboren am 27.02.1987 in Kiel

Magdeburg 2018

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Thunert, Isabell:

Faktoren einer radiologischen Progression der chronisch progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis - 2017. – 72 Bl., 12 Abb., 26 Tab.

Kurzreferat

Gegenstand vorliegender Arbeit ist die vergleichende retrospektive Analyse von serologischen Parametern und röntgenmorphologischen Scoring-Methoden zur Beurteilung des radiologischen Verlaufes der chronisch progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis (RA) an einem unselektierten Patientengut (n = 351; Krankheitsdauer im Mittel $7,9 \pm 0,5$ Jahre) eines rheumatologischen Zentrums.

Methodisch erfolgten retrospektive Röntgenbildanalysen an dem zur Verfügung stehenden Patientengut. Vorhandene digitale Röntgenbilder des Hand- und Fußskelettes wurden mittels des modifizierten Sharp/van der Heijde-Erosionsscores befundet und mit Kontrollaufnahmen nach einem im Mittel zweijährigen Krankheitsverlauf verglichen und anschließend mit den in den Krankenakten dokumentierten zeitgleich untersuchten serologischen Laborparametern und dem klinisch erhobenen Krankheitsaktivitätsscore verglichen.

Der (qualitative) ACPA-Status, nicht die (quantitative) Graduierung der Konzentrationshöhe der ACPA erwies sich als höchster prädiktiver Risikofaktor für eine erosive Verlaufsform einer RA mit hoher Progressionsrate. Positive statistisch signifikante Korrelationen wurden zwischen den Variablen „Krankheitsdauer“ ($p \leq 0,0001$), „CRP“ ($p \leq 0,015$) und dem „ACPA-Status“ ($p \leq 0,0001$) ermittelt. Die Subgruppenanalyse ergab, dass das Risiko für eine rasch progressive Verlaufsform bei diesem unselektierten Patientengut dann erhöht war, wenn serologisch zugleich ein positiver ACPA- und RF-Status und ein erhöhtes $\text{CRP} \geq 35 \text{ mg/dl}$ nachweisbar waren.

INHALTSVERZEICHNIS

Bibliographische Beschreibung.....	2
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.2 Diagnose der rheumatoiden Arthritis	9
1.2.1 Klinische Symptome	9
1.2.2 Bildgebende Verfahren.....	10
1.2.3 Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA).....	10
1.3 Radiologische Bewertungskriterien.....	12
2. Zielstellung	13
3. Material und Methoden	14
3.1 Patientengut.....	14
3.2 Röntgenverlaufsserien: Definition des ersten (T0) und zweiten (T1) Untersuchungszeitpunktes ..	14
3.3 Patientengut: Klinische Patientendaten zu den Untersuchungszeitpunkten T0 und T1	15
3.3.1 Unterteilung nach Rheumafaktor	15
3.3.2 Unterteilung nach ACPA-Status	15
3.3.3 Unterteilung nach DAS28	16
3.4 Untersuchungsmethoden	16
3.4.1 Aufnahmetechniken und Durchführung der digitalen Röntgendiagnostik	16
3.4.2 Analyse mit dem radiologischen modifizierten Sharp/van der Heijde-Erosionsscore	17
3.5 Methodik der Auto-Antikörperanalysen	19
3.5.1 Rheumafaktor	19
3.5.2 ACPA –Analyse mittels ELISA	19
3.6 Methodische Einteilung des Patientenkollektivs, graduiert anhand der initial (zum Zeitpunkt T0) dokumentierten ACPA-Konzentration	20
3.7 Krankheitsaktivitätsscore „Disease-Activity-Score-28“ (DAS28)	21
3.8 Statistik	22
3.8.1 Berechnung einer Progressionsrate	23
3.8.2 Statistische Berechnungen	23
3.8.3 Analyse von potentiellen Faktoren einer rasch verlaufenden erosiven radiologischen Progression (RRP) zum Kontrollzeitpunkt T1 mit dem modifizierten Risiko-Matrix-Modell von Visser et al. [33]	25
4. Ergebnisse	27
4.1. Gesamtes RA-Patientenkollektiv: Erosionsscore	27
4.1.1. Gesamtes RA-Patientenkollektiv: RA-Patienten mit fehlenden vs. erstmals bei Verlaufskontrolle (Zeitpunkt T1) nachzuweisenden Erosionen	27
4.1.2 Gesamtes RA-Patientenkollektiv: Laborparameter (ACPA, RF, CRP) und Krankheitsaktivitätsscore DAS28 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1)	28
4.2 RF-positive vs. RF-negative RA-Patienten	29
4.2.1 RF-positive vs. RF-negative RA-Patienten: Erosionsscore	29

4.2.2 RF-positive vs. RF-negative RA-Patienten: Laborparameter (ACPA, RF, CRP) und Krankheitsaktivitätsscore (DAS28)	30
4.3 ACPA-Status positive vs. negative RA-Patienten (qualitative Bestimmung vs. Quantitative Graduierung)	30
4.3.1 ACPA-Status positive vs. negative RA-Patienten (qualitative Bestimmung): Erosionsscore ...	30
4.3.2 ACPA-Status positive vs. negative RA-Patienten (quantitative Graduierung): Erosionsscore ...	31
4.3.3 ACPA-Status positive vs. negative RA-Patienten (qualitative Bestimmung): Laborparameter (RF, CRP) und Krankheitsaktivitätsscore (DAS28)	34
4.3.4 ACPA-Status positive vs. negative RA-Patienten (quantitative Graduierung): Laborparameter (RF, CRP) und Krankheitsaktivitätsscore (DAS28)	35
4.3.5 ACPA-Status positive RA-Patienten (quantitative Graduierung): RA-Patienten mit sinkenden vs. steigenden ACPA-Konzentrationen (Subgruppenanalyse 4a vs. 4b, n = 91)	38
4.4 RA-Patienten (n = 335) mit hohem Krankheitsaktivitätsscore DAS28 (> 3,2) vs. niedrigen DAS28 (≤ 3,2)	39
4.4.1 RA-Patienten (n = 335) mit hohem DAS28 (> 3,2) vs. niedrigen DAS28 (≤ 3,2): Erosionsscore	40
4.4.2 RA-Patienten (n = 335) mit hohem DAS28 (> 3,2) vs. niedrigen DAS28 (≤ 3,2): Laborparameter (ACPA, RF, CRP)	41
4.5 Risikofaktoranalyse für eine erosive Verlaufsform einer RA (gesamtes RA-Patientenkollektiv) .	42
4.5.1 Erosionsscore- Korrelationsanalysen	42
4.5.2 Welche Risikofaktorkombination ist für einen (weiteren) erosiven Verlauf bei bereits fortgeschrittener RA im Spätstadium von Bedeutung? Welche der beiden ACPA-Bestimmungen (quantitativ oder qualitativ) kombiniert mit welchen weiteren Parametern ergeben Risikoprofile für eine rasch progrediente erosive Verlaufsform einer RA?	43
4.6. Identifikation von Populationen mit erhöhtem Risikoprofil	46
4.6.1 Bildung von Risikogruppen	46
4.6.2 Potentielle Faktoren einer raschen radiologischen Progression (RRP) zum Kontrollzeitpunkt T1	48
4.7 Medikamentöse Behandlung der untersuchten RA-Patienten	49
4.7.1 Medikamentöse Behandlung der untersuchten RA-Patienten -RF	50
4.7.2 Medikamentöse Behandlung der untersuchten RA-Patienten -ACPA	51
4.7.2.1 Medikamentöse Behandlung -Prednisolon-Mono-/Kombinationstherapie und ACPA-Konzentration	51
4.7.2.2 Medikamentöse Behandlung- Subgruppenanalyse der RA-Patienten: ACPA-Konzentration unter Biologika-Kombinationstherapie versus unter DMARD-Therapie	52
4.7.3 Medikamentöse Behandlung -DAS28	53
4.7.3.1 Medikamentöse Behandlung- Subgruppenanalyse der RA-Patienten mit klinisch-relevantem DAS28-Abfall: Progressionsrate (PR)	54
5. Diskussion	56
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis	66
Danksagungen	70
Ehrenerklärung	71
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACPA	Anti citrullinated peptide/protein antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	antinukleärer Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP-AK	Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease-Activity-Score 28
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	disease modifying antirheumatic drug
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European league against rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GSV	Gelenkspaltverschmälerung
HLA	Humanes Lymphozytenantigen
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IP-Gelenk	Interphalangealgelenk
kV	Kilovolt
mAs	Milliamperesekunde
MCP-Gelenk	Metacarpophalangealgelenk
MCV	mutiertes citrulliniertes Vimentin
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP-Gelenk	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NSAR	nichsteroidale Antirheumatika
OPG	Osteoprotegerin
PAD	Peptidylarginindeiminase
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk

PR	durchschnittliche jährliche Progressionsrate
RA	rheumatoide Arthritis
RANK	Rezeptor Activator of NFκB
RANKL	Rezeptor Activator of NFκB Ligand
RF	Rheumafaktor
RRP	rapide radiologische Progression
SA	Standardabweichung
SE	shared epitope
SIG	Signifikanz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
S	(Statistisch) signifikant
SSH	Sharp/van der Heijde-Score
T0	Zeitpunkt der vorletzten zur Verfügung stehenden Röntgenbilder und Untersuchung
T1	Zeitpunkt der zuletzt vorhandenen Röntgenbilder und Untersuchung
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
TSS	Totaler Sharp-Score
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VS	Versus

Für meine Eltern.

1. EINLEITUNG

1.1 PATHOGENESE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung noch ungeklärter Ätiologie, charakterisiert durch eine schmerzhafte Synovitis, welche ohne Therapie chronisch progredient verläuft und zur entzündlichen Destruktion von Gelenken und Weichteilstrukturen und zu Funktionsbehinderungen führt. Bei frühzeitiger Diagnosestellung ermöglichen neue Therapiestrategien eine Kontrolle des Krankheitsprozesses: moderne diagnostische Scoringmethoden erlauben eine kontinuierliche Überprüfung der Krankheitsaktivität mit dem Ziel einer Krankheitsremission und Verhinderung der Gelenkzerstörung. Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis beträgt in Mitteleuropa 1,0%; die Erkrankung betrifft Frauen dreimal häufiger als Männer und manifestiert sich klassischerweise in der vierten und fünften Lebensdekade [1].

Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist unbekannt, sie tritt familiär gehäuft auf und zeigt eine hohe Inzidenz bei Trägern des shared epitope (SE) auf den Allelen HLA-DRB1 *0401 und *0404. Ebenso steigt die Inzidenz in Phasen hormoneller Umstellungen wie Schwangerschaft oder Östrogentherapie, aber auch bei Nikotinkonsum [1].

Die Pathogenese der Synovitis ist bislang noch ungeklärt: Makrophagen-ähnliche sog. Typ A Synoviozyten und Fibroblasten-ähnliche sog. Typ B Synoviozyten proliferieren [2], führen zu einer vermeintlichen Hyperplasie der Synovia, am ehesten infolge einer beobachteten gestörten zellulären Apoptose, und induzieren dabei eine Knorpeldestruktion durch Freisetzung von Kollagenasen und Kathepsinen [3] [4]. Die beschriebene Mikrovaskulitis im Gefäßbindegewebe des Stratum synoviale ist dabei charakterisiert durch eine synoviale Infiltration von autoreaktiven T- und B-Lymphozyten, Plasmazellen und dendritischen Zellen: Zum einen aktivieren T-Lymphozyten die Synoviozyten, deren proinflammatorische Zytokine die chronisch-aktive Synovitis unterhalten, zum anderen produzieren Plasmazellen autoreaktive Antikörper wie Rheumafaktoren, die mittels Immunkomplexbildung wiederum das Komplementsystem aktivieren [5], [6] [7].

Die aus der Synovitis resultierende Ischämie bedingt eine Neo-Angiogenese mit ansteigenden proangiogenen Faktoren wie dem Vascular endothelial growth factor (VEGF) [8]. Weitere Gefäßneubildungen unterhalten eine chronisch-progrediente Synovitis. Die Synoviozyten treiben zum einen durch die Sekretion ihrer Matrix-degradierenden Kollagenasen und

Kathepsinen die Degradation des Knorpels und die Erosion des Knochens voran, zum anderen exprimieren sie eine Reihe von Rezeptoren für Zytokine, inklusive TNF- α und Interleukin-1 β , Chemokine, Wachstumsfaktoren sowie Oberflächenmoleküle, die weitere Zell-Zell-Interaktionen fördern. Damit führt die Stimulierung von Zytokin- und Chemokinrezeptoren auf Synoviozyten zu einem sich selbst verstärkenden Mechanismus, bei dem immer größere Mengen an inflammatorischen Mediatoren von Synoviozyten und den von ihnen rekrutierten Immunzellen ausgeschüttet werden, die die Entzündung im Gelenk weiter progredient voran treiben [9].

Das inflammatorische Milieu induziert in den Synoviozyten u.a. die Sekretion des RANK-Liganden RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B-ligand) und führt damit zur Aktivierung der Osteoklastogenese. [10]. Der RANK-Ligand, ein transmembranäres Protein auf der Oberfläche von vor allem Osteoblasten, bindet an das TNF-Rezeptor ähnlich verwandte Protein RANK. Diese Bindung führt zur Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten. Aktivierte T-Zellen wiederum induzieren über das RANKL - Osteoprotegerin (OPG) eine verstärkte Knochenresorption, die zu den typischen erosiven Destruktion bei der rheumatoiden Arthritis führt, während physiologisches OPG, sezerniert von Osteoblasten, die Bindung an RANKL und den Knochenabbau hemmt [5][6]; Interleukin-6 dagegen aktiviert Osteoklasten direkt ohne RANKL.

1.2 DIAGNOSE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

1.2.1 KLINISCHE SYMPTOME

Die rheumatoide Arthritis beginnt mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen wie Morgensteifigkeit, Myalgien sowie Polyarthralgien. Im Frühstadium manifestiert sich die Polyarthritits mit einem symmetrischen Befall der kleinen Gelenke; betroffen sind insbesondere die Metacarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und die Metatarsalgelenke (MTP). Gelenkspaltverschmälerungen infolge der Knorpeldestruktion, irreversible Erosionen nahe dem Kapselraum, Fehlstellungen und Subluxationen resultieren aus dem inflammatorischen Prozess. In 20% der Fälle werden sog. Rheumaknoten mehrheitlich an den Streckseiten der Gelenke beschrieben; als histopathologisches Korrelat sind Granulome vom rheumatoiden Typ nachzuweisen, die nicht selten mit einer sekundären Kleingefäßvaskulitis auftreten und mit Symptomen wie diffuser Alveolitis, Pleuritis, Perikarditis, Skleritis und Neuropathien einhergehen [11].

1.2.2 BILDGEBENDE VERFAHREN

Die konventionelle Röntgendiagnostik des Skeletts stellt für die Diagnose- und Differentialdiagnosestellung, Prognose und für die Verlaufsbeurteilung nach wie vor die Basisdiagnostik dar. Mittels radiologischer Scoring-Methoden ist eine Quantifizierung der Destruktionen dokumentierbar. Die Gelenk- und Weichteilsonografien eignen sich als sehr sensitives diagnostisches Verfahren im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis und ebenso im Verlauf, sind allerdings zeitaufwändig und Untersucher-abhängig. Mit der Magnetresonanztomografie lassen sich die Frühzeichen einer rheumatoiden Arthritis eher detektieren, jedoch schränken Zeit- und Kostenaufwand sowie Verfügbarkeit die generelle Anwendung noch ein [12].

1.2.3 RHEUMAFAKTOR (RF) UND ANTIKÖRPER GEGEN CITRULLINIERTPEPTIDE (ACPA)

Der **Rheumafaktor (RF)** zählt als klassischer serologischer „Marker“ bei der RA gemäß den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) [13]. Während für den Nachweis des RF die Sensitivität mit 60-80% für eine RA relativ hoch ist, relativiert sich die diagnostische Spezifität von 80-95% durch sein vielfältiges Auftreten bei diversen Erkrankungen [13]. Mit zunehmenden Alter steigt zudem die Prävalenz des RF an und begrenzt die diagnostische Aussagekraft [13]. International standardisiert ist der diagnostische Nachweis des IgM-RF, dessen Sensitivität ein Jahr nach der Erstdiagnose bei 70-80% liegt. Aufgrund besserer Korrelation mit dem Verlauf einer erosiven RA und höherer Sensitivität bei früher Manifestation erfolgte bislang auch eine zusätzliche Diagnostik anhand des IgA-RF [13]. International standardisiert erfolgt der Nachweis vom IgM-RF mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Für den Nachweis von IgA- und IgG-Subklassen liegt kein internationaler Standard vor; auf eine Diagnostik mittels IgG-RF sollte aufgrund falsch negativer Befunde durch einen an Serum-IgG gebundenen RF verzichtet werden [13].

Antikörper gegen citrullinierte Antigene (ACPA) sind Autoantikörper, die die citrullinierte Form verschiedener Peptide erkennen. Identifiziert wurden bislang als Antigene das citrullinierte Fibrinogen, Vimentin und die α -Enolase [13]. Spezifisch für die RA ist die Entstehung von ACPA, nicht aber der physiologische Prozess der Citrullinierung, der zur Keratinozytendifferenzierung mittels citrulliniertem Fillagrin oder für die Apoptose durch modifiziertes Vimentin notwendig ist [13].

Nach der Entdeckung des citrullinierten Fillagrins als gemeinsames Antigen des seit 1964 nachgewiesenen Anti-Perinukleärenfaktor und der Antikeratinantikörper bei RA-Patienten wurde das Antigen nach Überarbeitung mittels intramolekularer Disulfid-Brückenbindung für den ELISA synthetisch hergestellt. Die Spezifität für ACPA liegt für RA-Patienten im CCP-ELISA der 2. Generation bei 96-98%, die Sensitivität bei 65-70% [13]. Folglich stellen ACPA für die RA zurzeit den Biomarker mit der höchsten Spezifität dar.

Citrullinierte Antigene entstehen physiologisch aufgrund posttranslationaler Modifikation der Aminosäure Arginin, die nach Abspaltung ihrer positiv geladenen endständigen Aminogruppe (Deiminierung) durch die kalziumabhängige Peptidylarginindeiminase zu Citrullin wird. Differenzierte intramolekulare Wechselwirkungen und eine höhere Anfälligkeit für Proteindegradation sind Folge der durch einen Ladungsverlust bedingten veränderten dreidimensionalen Proteinstruktur [14]. Die für die Deiminierung verantwortliche Peptidylarginindeiminase (PAD), lokalisiert auf dem Chromosom 1p36, liegt in 5 verschiedenen Isotypen (PADI1-PADI4 und PADI6) vor [15].

Die direkte Bedeutung von ACPA in der Pathogenese der RA ist noch unklar. RA-Patienten mit positivem Nachweis von ACPA zeigen eine Assoziation mit *dem shared epitope* (SE) auf den Allelen HLA-DRB104 und HLA-DRB101, während bei Patienten mit fehlenden ACPA eine Häufung mit dem Allel HLA-DRB103 gefunden wurde [16]. Vor diesem Hintergrund wird ein unterschiedlicher pathogenetischer Prozess bei RA-Patienten mit positivem oder fehlendem Nachweis von ACPA vermutet, der auch die Divergenz von Subtypen der RA erklären könnte [17]. Nach Klareskog et al. [18] lässt sich die Pathogenese der ACPA positiven Patienten in ein 3-Phasen-Modell einteilen: In der ersten Phase bildet sich eine Immunantwort gegen citrullinierte Peptide, die nach Präsentation über den besonders geeigneten HLA-DRB1*401-Komplex T-Lymphozyten aktivieren, anschließend führt die B-Zell-Stimulation zur ACPA-Ausschüttung. In der zweiten Phase führt eine steigende Citrullinierung im synovialen Gewebe zur entzündlichen Antwort mit Chronifizierung in der dritten Phase.

In der Frühdiagnostik der RA stellen ACPA derzeit einen sensitiven diagnostischen Marker dar [13], da sie nicht selten auch bereits vor dem Beginn klinischer Symptome nachgewiesen werden können [13] [19]. Zweitens wurde eine signifikante Assoziation mit einem erosiven Krankheitsverlauf beobachtet [20]: Beispielsweise wurden bei Patienten mit schwergradiger extraartikulärer Verlaufsform höhere ACPA-Konzentrationen beschrieben als bei Patienten ohne entsprechende Komplikationen [21].

In Untersuchungen zur Antikörpergenität, gerichtet gegen das mutierte citrullinierte Vimentin (MCV), wiesen Bang et al. [22] für die ACPA eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 72% mittels ELISA in Seren von RA-Patienten nach, positiv korrelierend mit dem klinischen Krankheitsaktivitätsscore Disease-Activity-Score 28 (DAS28). Bei Patienten mit positivem Nachweis von MCV-Antikörpern (MCV-AK) und/oder ACPA wurde klinisch ein aggressiverer Verlauf der RA mit radiologischer Progression beobachtet [23]. In einer anderen Studie waren MCV-AK-positiv RA-Patienten signifikant jünger als MCV-AK-negative Patienten, serologisch wurde bei den MCV-AK-positiven Patienten eine höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) beschrieben [23]. Bei RA-Patienten mit positiv getesteten Anti-MCV-AK wurde radiologisch ein vergleichsweise höheres Risiko (odds ratio 7.3) für eine schwere erosive Verlaufsform als für ACPA -positive Patienten (odds ratio 5.7) nachgewiesen [24].

1.3 RADIOLOGISCHE BEWERTUNGSKRITERIEN

In der radiologischen Bildgebung lassen sich die indirekten (Weichteilschwellung) von den direkten Erosionen-bedingten Arthritiszeichen differenzieren. Klassischerweise sind Weichteilschwellungen, spindelförmige Auftreibungen, an den proximalen Interphalangealgelenken, Metacarpophalangealgelenken (MCP) I, II und V sowie an Metatarsalgelenken I und V lokalisiert. Arthritische Kollateralphänomene, wie eine gelenknahe Osteoporose, erkennt man an der zunehmenden Strahlentransparenz des Knochens. Direkte Arthritiszeichen sind erosive Veränderungen, definiert als Unterbrechung der subchondralen Grenzlamelle bzw. der Kortikalis um mindestens 1 mm nach Larsen [25]. Frühzeitig ist eine Kortikalisverdünnung oder Unschärfe typischerweise an den knorpelfreien Kapselumschlagsfalten zu finden. Rarefizierte Knochenstrukturen unter der Kortikalis lassen die ausgedünnte Grenzlamelle einbrechen, sodass Erosionen im dorso-volaren Strahlengang gut erkannt werden, während orthograd getroffene Veränderungen nur schwer als Erosion, eher als Signalzyste zur Darstellung kommen. Die MCP II- V- und PIP II- Gelenke, die Carpalia und der Processus styloideus ulnae sind häufig betroffen. Gelenkspaltverschmälerungen, vorzugsweise zwischen den Ossa carpalia, sind weitere direkte Arthritiszeichen [25]. Die frühe Detektion der Synovitis und/oder Tendinitis ist dagegen die Domäne der Powerdopplersonografie und /oder der Kernspintomografie [12].

2. ZIELSTELLUNG

Gegenstand vorliegender Arbeit ist die vergleichende retrospektive Analyse von serologischen Parametern und röntgenmorphologischen Scoring-Methoden zur Beurteilung des radiologischen Verlaufes der chronisch progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis an einem unselektierten Patientengut (Krankheitsdauer im Mittel $7,9 \pm 0,5$ Jahre) eines rheumatologischen Zentrums.

Folgende Fragen waren zu beantworten:

- (1) Besteht zwischen dem radiologischen Verlauf und dem ACPA-Status, im Speziellen auch der Höhe der ACPA-Konzentration, eine Korrelation?
- (2) Korrelieren erosiver radiologischer Verlauf und Krankheitsaktivität bei der RA?
- (3) Gibt es prädiktive Risikofaktoren für Patienten, die eine (starke) radiologische Progression entwickeln?

Methodisch erfolgten retrospektive Röntgenbildanalysen an dem zur Verfügung stehenden Patientengut: Vorhandene digitale Röntgenbilder des Hand- und Fußskelettes wurden entsprechend o.g. Fragestellungen mit dem modifiziertem Sharp/van der Heijde-Erosionsscore befundet und mit Kontrollaufnahmen nach einem im Mittel zweijährigen Krankheitsverlauf verglichen. Diese Daten wurden anschließend mit den in den Krankenakten dokumentierten zeitgleich untersuchten serologischen Laborparametern und dem klinisch erhobenen Krankheitsaktivitätsscore verglichen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENGUT

Für die o.g. Fragestellungen standen nach Sichtung Krankenakten und radiologische Bilder von insgesamt 351 untersuchten und behandelten RA-Patienten der Helios Fachklinik für Rheumatologie, Vogelsang Gommern, für die retrospektiv zu erfolgende radiologische Analyse digitaler Röntgenbilder in dem definierten Verlaufskontrollabstand zur Verfügung. Die Auswahl des Patientengutes erfolgte unselektiert anhand der zur Verfügung stehenden digitalen Röntgenbilder-Verlaufsserien.

Patientenalter. Von den untersuchten 268 (76,4%) Frauen und 83 (23,6%) Männern lag das Durchschnittsalter bei 58,2 (\pm 0,7) Jahren, der jüngste Patient war 19 und der älteste Patient 85 Jahre alt. Der Anteil der Frauen war im Durchschnitt mit 59,1 (\pm 0,8) Jahren älter als die Männer mit 55,6 (\pm 1,4) Jahren.

Krankheitsdauer. Die mittlere Krankheitsdauer nach Erstdiagnose lag bei 7,9 Jahren (\pm 0,5 Jahre), die längste betrug 43 Jahre bei einem 64-jährigem Patienten, die kürzeste war eine neu diagnostizierte RA zum Zeitpunkt T0. Differenziert nach dem Geschlecht wurde bei den Frauen vergleichsweise eine längere Krankheitsdauer mit 8,2 (\pm 0,6) Jahren als bei den Männern mit 7,0 (\pm 1,1) Jahren ermittelt.

3.2 RÖNTGENVERLAUFSSERIEN: DEFINITION DES ERSTEN (T0) UND ZWEITEN (T1) UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTES

Die zur Verfügung stehenden digitalen Röntgenbilder-Verlaufsserien wurden gemäß den o.g. Fragestellungen zu zwei definierten Zeitpunkten retrospektiv nachbefundet (durch I. Thunert und Prof. J. Kekow in Kontrolle) und verglichen.

Nach Sichtung der Krankenunterlagen und zur Verfügung stehender abgespeicherter Röntgenbildserienkontrollen wurden der zuletzt vorhandene Röntgenbildstatus – definiert als Zeitpunkt T1 - und der vorletzte Röntgenbildstatus der Hände – definiert als Zeitpunkt T0 – zur Beantwortung o.g. Fragestellungen und gemäß den aktuell geforderten radiologischen Qualitätskriterien erneut befundet [26]; die digitalen Bilder mit dem modifizierten Sharp/Van der Heijde-Erosionscore wurden zu beiden Zeitpunkten eingestuft und die erhobenen Scorewerte miteinander verglichen (Verlauf bekannt). Das Untersuchungsintervall für

stationär und/oder ambulant erfolgte Kontrollen bei den Patienten mit einer RA wurde auf (mindestens) ½ bis (maximal) 2 Jahre bei einer zeitnah geforderten parallel erfolgten serologischen Untersuchung der ACPA begrenzt. Der Mittelwert des verstrichenen Zeitraumes zwischen den jeweiligen Untersuchungsterminen ($\Delta T1-T0$) betrug 13,4 (\pm 0,2) Monate, der Median lag bei 13,0 Monaten.

3.3 PATIENTENGUT: KLINISCHE PATIENTENDATEN ZU DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN T0 UND T1

Weitere klinische Daten wie Erkrankungsalter, Krankheitsdauer und Laborparameter wurden den Patientenakten stationärer Aufenthalte und ambulanter Untersuchungen entnommen und tabellarisch erfasst (siehe 3.2.2 und ab 4.1.1).

3.3.1 UNTERTEILUNG NACH RHEUMAFAKTOR

Zum Zeitpunkt T0 wiesen 44,7 % ($n = 157$) von den 351 RA-Patienten einen negativen RF und 55,3% ($n = 194$) einen positiven RF auf, zum Zeitpunkt T1 wiesen 44,3% der RA-Patienten einen negativen RF und 55,7% einen positiven RF auf.

Krankheitsdauer. Die mittlere Krankheitsdauer, betrachtet von T0 aus, betrug bei den RF-negativen Patienten 5,7 Jahren, beim gesamten Patientengut durchschnittlich 7,9 Jahre und bei den RF-positiven Patienten 9,3 Jahren.

Patientenalter. Das mittlere Alter der Patienten unterschied sich zum Zeitpunkt T0 weder zwischen den RF-positiven (58,3 Jahren) und den RF-negativen (58,1 Jahren) Patienten noch vom Mittelwert des gesamten Patientengutes (58,2 Jahre).

Geschlecht. Die prozentual ermittelte Geschlechterverteilung unterschied sich nicht vom Gesamtkollektiv (RF-negativ: 79,6% weiblich/ 20,4% männlich; RF-positive Patienten: 73,7% weiblich/ 26,3% männlich; Gesamtkollektiv: 76,4 % weiblich/ 23,6% männlich).

3.3.2 UNTERTEILUNG NACH ACPA-STATUS

Von dem Patientengut ($n = 351$) waren 30,2% der Patienten ($n= 106$) ACPA-negativ (≤ 20 U/ml) und 69,8% ($n=245$) ACPA-positiv.

Krankheitsdauer. Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei ACPA-negativen Patienten 5,8 Jahre zum Zeitpunkt T0, bei den ACPA-positiven Patienten 8,5 Jahre - im Durchschnitt statistisch signifikant mehr Jahre ($p = 0,035$).

Patientenalter. Zum Zeitpunkt T0 unterschied sich das mittlere Alter der Patienten mit negativem ACPA-Status (56,6 Jahre) nicht von Patienten mit positivem Status (58,9 Jahre).

Geschlecht. In der Geschlechterverteilung zeigte sich hinsichtlich des ACPA-Status keine Differenz (ACPA-negativ: 78,3% weiblich und 21,7% männlich; ACPA-positiv: 75,5% weiblich und 24,5% männlich).

3.3.3 UNTERTEILUNG NACH DAS28

Differenziert man das Patientengut nach niedrigen ($\leq 3,2$) und hohem DAS28 ($> 3,2$), wiesen 78,0 % der Fälle ($n = 273$, Zeitpunkt T0) einen mäßigen bis hohen DAS28 auf (Definition Tabelle 3) und 17,7% der Patienten ($n = 62$) einen DAS 28 $\leq 3,2$.

Krankheitsdauer. Die mittlere Krankheitsdauer war bei Patienten mit einem niedrigen DAS28 von $\leq 3,2$ (7,1 Jahre, Zeitpunkt T0) kürzer als mit hohem DAS28 (8,1 Jahre, Zeitpunkt T0).

Geschlecht. Unter den Patienten mit einem DAS28 $\leq 3,2$ waren 80,6 % weiblich und 19,4% männlich, mit einem DAS28 $> 3,2$ waren 75,1% weiblich und 24,9% männlich.

3.4 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.4.1 AUFNAHMETECHNIKEN UND DURCHFÜHRUNG DER DIGITALEN RÖNTGENDIAGNOSTIK

Die Röntgen-Aufnahmen wurden an einem konventionellen Röntgenarbeitsplatz in der radiologischen Abteilung der Klinik Vogelsang-Gommern mit dem Gerät Multix TOP von der Firma Siemens mit Speicherfolien von der Firma Fuji angefertigt.

Röntgenaufnahmen des Hand- und Fußskelettes im dorsovolaren Strahlengang: Von den Händen und Füßen werden beidseits dorso-volare Aufnahmen angefertigt (auf 24x30 cm, Einstellungstechnik 41kV und 2,5 mAs). Die in der Übersichtsaufnahme angefertigten Aufnahme der Hände werden in sitzender Position neben dem Röntgentisch aufgenommen. Hände und Unterarme liegen flach auf der Filmplatte, die Finger werden leicht gespreizt und gebeugte Finger sollten bestmöglich korrigiert werden, um eine Subluxation oder einen zu

engen Gelenkspalt nicht vorzutäuschen. Die Abbildung von der Fingerspitze mit Weichteilschatten bis zur distalen Epimetaphyse von Ulna und Radius muss gewährleistet sein. Beide Vorfüße werden im Sitzen nebeneinander belichtet (auf 18x24 cm, Einstellungstechnik 47 kV, 6,3 mAs). Die Zehen müssen dabei ohne Beugung aufgelegt werden und von den Zehenspitzen bis zum Os metatarsale V dargestellt sein. Bei den Händen wird der Zentralstrahl nach dem Caput metacarpale III ausgerichtet, bei den Vorfüßen liegt der Strahl auf den Metatarsophalangealgelenken I und II.

Röntgen-Schrägaufnahmen, welche bei Verdacht einer aktiven frühen RA ohne erosive Veränderungen im dorso-volaren Strahlengang erfolgen, sind zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit und durch Überlagerungen der Mittelhandköpfchen fehlerbehaftet und wurden in die Analysen nicht mit einbezogen. [27].

3.4.2 ANALYSE MIT DEM RADIOLOGISCHEN MODIFIZIERTEN SHARP/VAN DER HEIJDE-EROSIONSSCORE

Die Bewertung der direkten Arthritiszeichen mittels verschiedener Scoringmethoden erlauben eine mögliche quantitative Verlaufsbeschreibung. Hierbei werden vorgegebene Kriterien anhand einer ordinalen Skala in 4-5 Schweregrade eingeteilt. Die Scoring-Methoden variieren: nach Anzahl der Erosionen (Sharp), Berücksichtigung der Erosionsgröße (van der Heijde), prozentuales Abschätzen der destruierten Gelenkoberfläche (Ratingen) [26]. Der seit 1989 eingeführte Score nach van der Heijde als Modifikation der Sharp-Methode (SSH) unterscheidet sich in der Mitbewertung des Fußskelettes vom ursprünglichen Sharp-Score und beurteilt die Erosionen seit 1995 nach der Größe wie im Folgenden erläutert.

1. Modifizierter Sharp/Van der Heijde-Erosionsscore. In dieser Arbeit wurde ausschließlich mit dem modifiziertem Sharp/van der Heijde-Erosionsscore gearbeitet. Beim Score nach van der Heijde werden die Erosionen nach der Größe bewertet und Handwurzelknochen nur auf Veränderungen auf der proximalen Seite untersucht. Das Handgelenk wird zur besseren Orientierung im Ganzen betrachtet. Die radiologische Bewertung wird mittels des Sharp/van der Heijde-Erosionsscore an den Gelenken beider Hände und Füße vorgenommen. An der Hand wurden Interphalangealgelenk (IP I; Daumen), proximale Interphalangealgelenke (PIP) II-V, Metacarpalgelenke (MCP) I-V, Basis des Metacarpale I, Os scaphoideum, Os lunatum, Os trapezium, der distale Radius und der distale Teil der Ulna erfasst, am Vorfuß wurden nur IP I (Großzehe) und Metatarsalgelenke (MTP) I-V gemessen. Der maximale Gesamtscore der

Hand liegt bei 160 (2 x 16 Gelenke x 5), der des Vorfußes bei 120 (2 x 6 x 10) - damit beträgt der maximale Gesamtscore 280 (Tabelle 1).

Tabelle 1. Modifizierter Sharp/van der Heijde-Erosionscore - Beurteilung der Erosionen an Händen und Vorfüßen nach Größe [26]

Grad	Erosionen
0	Normal
1	1 kleine Erosion
2	1 längere Erosion/2 kleine Erosionen
3	1 die Mittellinie überschreitende Erosion/3 kleine Erosionen/1 längere und 1 kleine Erosion
4	4 x Grad 1/ 2 x Grad 2/ 1 x Grad 3 + 1 x Grad 1
5	Summe der Erosionen ≥ 5 (Hand) oder Summe der Erosionen ≥ 10 (Fuß)

Bewertung Hand. IP I (Daumen), PIP II-V, MCP I-V, Basis des Metacarpale I, Os scaphoideum, Os lunatum, Os trapezium, der distale Radius und der distale Teil der Ulna. *Bewertung Vorfuß.* IP I (Großzehe) und MTP I-V. Der maximale Gesamtscore der Hand liegt bei 160 (2 x 16 Gelenke x 5), der des Vorfußes bei 120 (2 x 6 x 10), der maximale Gesamtscore 280.

2. *Modifizierter Sharp/Van der Heijde-Gelenkspaltverschmälerungsscore (GSV).* An der Hand werden 16 Gelenkspalten erfasst: IP I(Daumen), PIP II-V, MCP I-V, Os scaphoideum-Radius, Os scaphoideum - Os trapezium, Os scaphoideum –Os capitatum, Os capitatum - MCP III, Os hamatum- MCP IV und V. Am Vorfuß werden weitere 6 Gelenkspalten, IP und MTP I-V, untersucht, damit insgesamt 44 (32+12) zu beurteilende Gelenkspalten an beiden Händen und Füßen [26].

3. *Totaler modifizierter Sharp/Van der Heijde-Score (TSS).* Der totaler modifizierter Sharp/Van der Heijde-Score wird durch Addition des Erosionsscores und des Gelenkspaltverschmälerungsscores berechnet. Aufgrund folgender Nachteile wurde dieser Score (TSS) nicht verwendet: Durch die Miteinbeziehung der kleinen Zehengelenke im Sharp /van der Heijde-Erosionscore liegt eine Überbewertung des Fußscores vor, da an den Händen Erosionen > 5 immer auf maximal 5 Erosionen reduziert werden. Folglich wird beispielsweise eine stärkere Progression an den Fingergelenken in dem Gesamtscore nicht ausreichend abgebildet. Ein weiterer Informationsverlust entsteht durch die Bewertung der Subluxationen mit Grad 3 und der Luxation mit Grad 4 im Sharp/van der Heijde-Gelenkspaltverschmälerungsscore, die keine Differenzierung zwischen einer definitiven Knorpeldestruktion und einer nicht durch destruierten Knorpel entstandenen Gelenkfehlstellung erlaubt. Die Fehlprojektion von Fingergelenken durch Kontrakturen, Synovitis, Erguss oder Tenosynovitis können zu einer unvollständigen planen Handablage

führen, so dass der Gelenkspaltverschmälerungsscore durch Fehlprojektionen überbewertet und der totale Sharp/van der Heijde-Score (TSS) verfälscht wird. Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Arbeit folglich ausschließlich mit dem modifiziertem Sharp/van der Heijde-Erosionscore gearbeitet.

3.5 METHODIK DER AUTO-ANTIKÖRPERANALYSEN

3.5.1 RHEUMAFAKTOR

Die Bestimmung der Rheumafaktoren wurde anhand des immunologischen Trübungstests am Cobas Mira (Roche) mittels latexverstärktem immunturbidimetrischen Verfahren mit Reagenzien der Fa. AxonLab durchgeführt. Hierbei reagiert an Latex gebundenes hitzeinaktiviertes IgG (Antigen) mit den RF-Antikörpern aus der Probe unter Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen, die nach Agglutination zur Konzentrationsbestimmung turbidimetrisch gemessen werden [28].

3.5.2 ACPA –ANALYSE MITTELS ELISA

Material. Die Bestimmung der ACPA wurde mittels Enzymimmunoassay der 2. Generation (Fa. A. menarini diagnostics) im immunologischen Zentrum Vogelsang-Gommern GmbH durchgeführt.

Durchführung I. Verdünntes Patientenserum wird in die mit synthetisch citrullinierten Peptiden behafteten Kavitäten auf der Mikrotiterplatte des Anti-CCP-ELISA pipettiert und inkubiert. Spezifische CCP-AK binden an die citrullinierten Peptidantigene, unspezifische Antikörper werden abgewaschen. Durch Hinzugabe der Konjugat-Lösung in jede Kavität mit nachfolgender Inkubation und Waschgang binden die spezifischen Antikörper an mit Meerrettichperoxidase gekoppeltem anti-humanen IgG. Anschließend wird als Chromogen die Substratlösung 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) in alle Kavitäten pipettiert und inkubiert und nach Zugabe einer „Stopplösung“ kann die Absorptionsmessung bei einer Extinktion von 450 nm erfolgen. Sind CCP-AK in der Patientenprobe vorhanden, entwickelt sich ein Farbumschlag in Blau, der sich nach photometrischer Messung bei 450 nm proportional zur Menge der gebundenen Antikörper verhält [29].

Kontrolle. Parallel werden auf der Mikrotiterplatte eine Positiv- und eine Negativ-Kontrolle durchgeführt.

Standardisierung. Aufgrund der fehlenden international anerkannten Referenzwerte erfolgt eine gleichzeitige Bestimmung von fünf positiven Patientenseren als Kalibratoren, um eine Standardkurve zu erreichen (Kalibrator A 1600 U/ml, Kalibrator B 800 U/ml, Kalibrator C 200 U/ml, Kalibrator D 50 U/ml und Kalibrator E 25 U/ml) [29].

Durchführung II. Die Serumproben werden mit Verdünnungspuffer 1:50 verdünnt. Zunächst werden 100 µl der einzelnen Kalibratoren auf die gebrauchsfertige Mikrotiterplatte pipettiert. Es folgen 100 µl Positiv- und Negativkontrolle. In die entsprechenden Kavitäten der Mikrotiterplatte sind 100 µl der verdünnten Patientenprobe zu pipettieren. Anschließend wird die Mikrotiterplatte bei Raumtemperatur für 60 Minuten inkubiert. Die Lösung aus den Kavitäten wird entfernt und mit einem automatischen Mikrotiterplattenwaschgerät in drei Zyklen gewaschen. In jede Kavität erfolgt das Pipettieren von 100 µl Konjugatlösung und eine nachfolgende Inkubation von 30 Minuten. Die Konjugatlösung wird entfernt und die Kavität gewaschen. Danach kann in jede Kavität 100 µl Substrat pipettiert werden und eine weitere Inkubationszeit von 30 Minuten muss eingehalten werden.

Beurteilung. In der Auswertung der semiquantitativen Bestimmung wird die Extinktion des Leerwertes von den einzelnen Extinktionen der Kalibratoren, Kontrollen und Proben subtrahiert. Eine graphische Darstellung der Extinktionen aller 5 Kalibratoren auf der y-Achse im Verhältnis zu den relativen Einheiten auf der logarithmischen x-Achse wird möglich. Dabei ist eine lineare Kalibrationskurve zwischen 25-3200 U/ml zu erwarten. Anhand abgelesener Units der entsprechenden Werte der Patientenprobe auf der Kalibrationskurve kann der Antikörper-Titer in Units angegeben werden. Ein Softwareprogramm (SLT) übernimmt die Berechnungen. Extinktionswerte unter 25 U/ml können in der Kalibrationskurve nicht verwendet werden und werden als < 25 U/ml angegeben. Erreichen Positiv- und Negativkontrollen nicht die vorgegebenen Werte, ist der Test als ungültig zu betrachten und muss wiederholt werden [29]. Die Sensitivität des Testes liegt bei 70%, die Spezifität beträgt 95% [29].

3.6 METHODISCHE EINTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS, GRADUIERT ANHAND DER INITIAL (ZUM ZEITPUNKT T₀) DOKUMENTIERTEN ACPA-KONZENTRATION

Das Gesamtkollektiv von 351 Patienten wurde gemäß den dokumentierten Serumwert-Konzentrationen der ACPA in 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Graduierung nach ACPA-Konzentrationen mit Anzahl der RA-Patienten und prozentualen Anteil des untersuchten RA-Patientenkollektivs

Gruppe	ACPA-Konzentration [U/ml]	RA-Patienten (n)	RA-Patienten [%]
1	≤ 25	106	30,2
2	> 50 und ≤ 1000	67	19,1
3	> 1000	84	23,9
4a	ACPA im Verlauf fallend	45	25,9
4b	(s.; p = 0,025) ACPA im Verlauf steigend (s.; p = 0,020)	46	
Gesamt		351	100,0

Das Gesamtkollektiv (n=351 RA- Patienten) wurde gemäß den dokumentierten ACPA-Serumwert-Konzentrationen in 4 Gruppen eingeteilt. Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s).

3.7 KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE „DISEASE-ACTIVITY-SCORE-28“ (DAS28)

Der DAS28 ist ein von der European league against rheumatism (EULAR) entwickeltes validiertes quantitatives Maß für die Krankheitsaktivität der RA, welcher für die Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität und zugleich als Parameter für eine Verlaufskontrolle bei Remission geeignet ist [30].

Im heute verwendeten modifizierten DAS28 werden 28 Finger-, Hände-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke untersucht. Der DAS28 berechnet sich aus einer Formel, in der die Parameter Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-28), Anzahl der geschwollenen Gelenke (0-28), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach 1 h (mm/h) und Krankheitsaktivität gemäß Patientenangabe (VAS, visuelle Analogskala, 0-100 mm) eingehen. Daraus resultiert ein Punktwert zwischen 0 -10 [31]. Der DAS28 und die jeweilige Differenz des DAS28 zum Ausgangswert werden wie in der Tabelle 3 ersichtlich aufgeschlüsselt und bewertet [30]. Der DAS28 wurde aus den zur Auswertung zur Verfügung stehenden Patientenunterlagen übernommen und/oder retrospektiv aus den vorhandenen Daten gemäß der Formel nachberechnet: $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{TJC} + 0,28 \times \sqrt{SJC} + 0,70 \times \ln(BSG) + 0,014 \times VAS$ in mm [32].

Table 3. Bewertung des DAS28 (Disease Activity Score 28)

DAS28 aktuell	DAS28: Differenz zum Ausgangswert		
	> 1,2	> 0,6 und ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 inaktiv	Gutes Ansprechen	Mäßiges Ansprechen	Kein Ansprechen
> 3,2 und ≤ 5,1 mäßig aktiv	Mäßiges Ansprechen	Mäßiges Ansprechen	Kein Ansprechen
> 5,1 sehr aktiv	Mäßiges Ansprechen	Kein Ansprechen	Kein Ansprechen

DAS28 als Maß für die Krankheitsaktivität der RA auf der Grundlage von 28 definierten Gelenken. Der aktuelle berechnete Wert (Punktwert zwischen 0 -10) wird in Bezug zur DAS28-Differenz zum Ausgangswert gesetzt. *Parameter zur Berechnung.* Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-28), Anzahl der geschwollenen Gelenke (0-28), die BSG nach 1 h (mm/h) und die Krankheitsaktivität (VAS, visuelle Analogskala, 0-100 mm)

3.8 STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 22. Berechnet wurden Häufigkeiten, Mittelwert, Median und der dazugehörige Standardfehler.

Wegen zu starken Ausschlägen der Erosionen erfolgte eine Umformung mittels $\log Y = \ln(1+x)$ in \ln Erosionen zur Berechnung der Signifikanztests der parametrischen Verfahren (Abb. 1a und 1b). Durch eine Umformung mittels \ln wurde eine bessere Berechnung der Signifikanztests der parametrischen Verfahren ermöglicht.

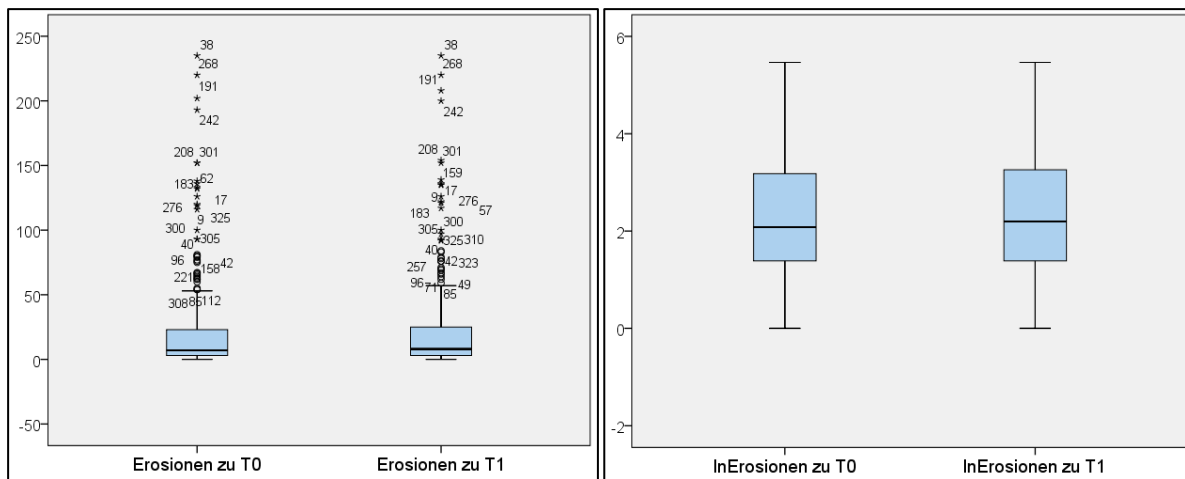


Abb. 1a./ 1b. Boxplots mit der Verteilung der analysierten Erosionen (absolute Anzahl) beim gesamten Patientenkollektiv ($n = 351$) zum ersten Untersuchungszeitpunkt T0 und bei Verlaufskontrolle T1. **1a.** (links) Das Boxplot-Diagramm beschreibt die Lage und Verteilung der Erosionen zu den Zeitpunkten T0 und T1 - vor Umformung mittels log. **1b.** (rechts) Das Boxplot-Diagramm beschreibt die Lage und Verteilung der Erosionen zu T0 und T1 nach Umformung mittels ln - durch Umformung mittels ln wurde eine bessere Berechnung der Signifikanztests der parametrischen Verfahren ermöglicht.

*Extremwerte, °Ausreißer, schwarzer Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche: Median, obere Grenze der ausgefüllten Fläche: 75%-Perzentil, untere Grenze der ausgefüllten Fläche: 25%-Perzentil, Querstriche ober- und unterhalb der ausgefüllten Fläche: größter und der kleinster Wert, die noch nicht Ausreißer oder Extremwerte sind.

3.8.1 BERECHNUNG EINER PROGRESSIONSRATE

Zur besseren Vergleichbarkeit der Erosionen bei Patienten mit unterschiedlich langer Krankheitsdauer wurde eine Progressionsrate berechnet. Die Progressionsrate wurde anhand der *Erosionen/Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren* in Erosionen/Jahr berechnet. Da bei der Erstdiagnose eine Krankheitsdauer unter einem Jahr statistisch nicht sinnvoll ist, wurden ausschließlich die Progressionsraten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt betrachtet. Um eine Population mit erhöhtem Risiko für eine radiologische Progression zu charakterisieren, wurde die errechnete Progressionsrate anhand der Perzentilen untergliedert. Damit war die Beurteilung der Parameter Laborwerte und DAS28 als mögliche Prädiktoren einer frühen schweren radiologischen Progression (Risikoprofil) durchführbar.

3.8.2 STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Als Globaltest zur Signifikanzfragestellung wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Anschließend erfolgten paarweise Vergleiche mittels des nichtparametrischen Mann-

Whitney-Test (U-Test). Um das Aufsummieren der α -Fehler von 5 % während der durchgeführten 6 Paarvergleiche zu verhindern, wurde ein strengerer α -Fehler-Grenzwert für die Einzelvergleiche von 0,83% ($0,05/6$ Vergleiche) festgelegt, damit insgesamt noch ein α -Fehler von 5 % gilt (Bonferroni Korrektur).

Berechnung der Varianzanalysen

Zum Vergleich der Ergebnisse wurden bei parametrischen Verfahren auch Varianzanalysen (ANOVA) zum Vergleich der Parameterwerte zwischen den ACPA-Gruppen durchgeführt. Dies beinhaltete paarweise Vergleiche, die mittels Bonferroni-Verfahren für multiples Testen adjustiert wurden. Die Daten wurden in Kovarianzanalysen (ANCOVA) zwischen den Gruppen verglichen, um weitere Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer oder andere Parameterwerte wie CRP) auf die Zielgröße zu bestimmen. Als Test zur Korrelationsanalyse wurde der Rank-Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Varianzanalyse. In der Varianzanalyse wird die Varianz der abhängigen Variable, in der vorliegenden Arbeit die durch den Sharp/van der Heijde-Erosionsscore berechneten Werte, zerlegt. Die abhängige Variable „Erosionen“ in der vorliegenden Arbeit ist abhängig von mehreren simultan wirksamen Risikofaktoren wie ACPA, Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP und DAS28.

Die Gesamtvarianz setzt sich aus der „Varianz innerhalb der Gruppen“ und der „Varianz zwischen den Gruppen“ zusammen. In der Varianzanalyse wird getestet, ob die Varianz zwischen den Gruppen einzelner Risikofaktoren (Unterschied zwischen Gruppenmittel und Gesamtmittel) größer ist als die Varianz innerhalb dieser Gruppen (Unterschied zwischen Einzelwert und Gesamtmittel). Diesbezüglich wurden in der vorliegenden Arbeit die Variablen als neu gebildete Supervariablen in „Gruppen“ zusammengefasst: (1) „ACPA“, (2) „ACPA mit Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer“ und (3) „ACPA mit Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP und DAS28“. In einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse wurden die Varianz zwischen den Gruppen weiter aufgegliedert, um auch die Varianz der einzelnen Faktoren und die Varianz der Interaktion(en) der Faktoren zu analysieren. In der vorliegenden Arbeit stellt sich hierbei die Frage nach der Berechnung der kausalen Wirkungen der einzelnen Risikofaktoren ACPA, Geschlecht, Alter etc., die möglicherweise auch untereinander korrelieren, auf die abhängige Variable „Erosionen“.

Zur Klärung der Frage welche der beiden ACPA-Bestimmungen (quantitativ (Tabelle 2) oder qualitativ) kombiniert mit welchen weiteren Parametern Risikoprofile für eine rasch

progrediente erosive Verlaufsform einer RA ergeben, wurden vergleichend zwei Varianzanalysen durchgeführt.

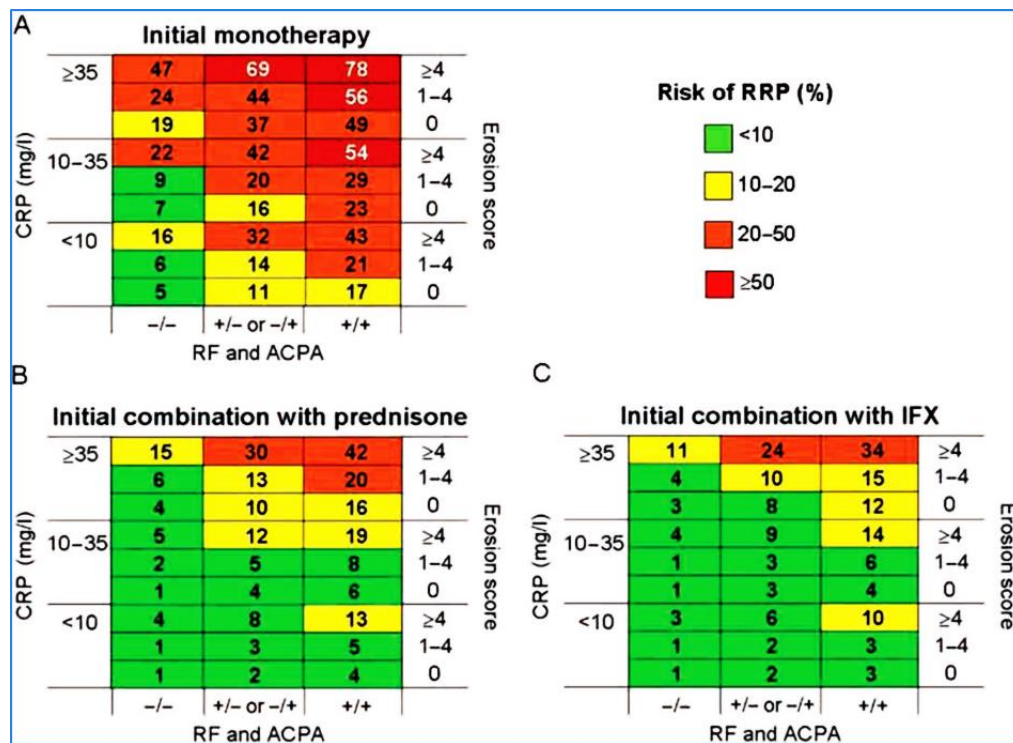
Die Varianzanalyse wurde für den initialen Untersuchungszeitpunkt T0 und den Kontrollzeitpunkt T1 im Einzelnen durchgeführt.

3.8.3 ANALYSE VON POTENTIELLEN FAKTOREN EINER RASCH VERLAUFENDEN EROSIVEN RADIOLOGISCHEN PROGRESSION (RRP) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T1 MIT DEM MODIFIZIERTEN RISIKO-MATRIX-MODELL VON VISSER ET AL. [33]

In Anlehnung an das *Risiko-Matrix-Modell* von Visser et al. (Abb. 2) wurde ein prädiktives Risiko einer raschen radiologischen Progression (RRP) berechnet: Im Rahmen der BeST-Studie erstellten Visser et al. ein Risiko-Matrix-Modell, um mögliche Risikofaktoren einer „rapid radiographic progression“ (RRP) vorhersagen zu können [33]. Subpopulationen wurden zunächst nach Höhe der Laborwerte (RF-/ACPA-Status: -/-, -/+ oder +/-, +/+, CRP \geq 35 mg/l, CRP 10-35 mg/dl, CRP < 10 mg/dl) gebildet und anschließend nach Höhe des Erosionsscores aufgeteilt. Der Anstieg im Sharp/Van de Heijde-Score von \geq 5 Erosionen nach 1 Jahr wurde als eine schnelle radiologische Progression gewertet und prozentual für die Subpopulationen berechnet. Diese Darstellung ermöglichten Visser et al. die Analyse von drei Therapiestrategien bei Therapie-naiven Patienten.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Berechnungsmodell nach Visser et al. eine wesentlich kleinere Progressionsrate von \geq 1 Erosionen/Jahr aufgrund der vergleichsweise geringeren Patientenanzahl, die die vorgegebenen Laborwerten bei einer PR von \geq 5 Erosionen/Jahr erreichten, analysiert (Tabelle 23).

Abbildung 2. Matrix Modell der Arbeitsgruppe Visser et al. [33]



Darstellung des prädiktiven Risikos [%] einer raschen radiologischen Progression (RRP) bei Patienten-Subpopulationen mit früh-aktiver rheumatoider Arthritis (RA) pro Therapiestrategie im Rahmen der BeST-Studie, um mögliche Risikofaktoren einer „rapid radiographic progression“ (RRP) vorhersagen zu können.

Die Differenzierung der Subpopulationen erfolgte nach CRP [mg/l], RF [U/ml], ACPA [U/ml] und Erosionsscore: (A) Initiale Methotrexat Monotherapie. (B) Initiale Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) Kombinationstherapie mit Prednisolon. (C) Initiale Kombinationstherapie mit Infliximab (IFX).

Rote Kästchen repräsentieren ein hohes Risiko (≥ 50%), orange Kästchen ein mittleres Risiko (20–50%), gelbe Kästchen ein niedriges Risiko (10–20%) und grüne Kästchen ein sehr niedriges Risiko (< 10%) einer RRP.

4. ERGEBNISSE

4.1. GESAMTES RA-PATIENTENKOLLEKTIV: EROSIONSSCORE

Röntgen. Zum Zeitpunkt T0 betrug der Median der Erosionen 7,0; bei der Verlaufskontrolle T1 war ein Anstieg auf 8,0 Erosionen im Median zu beobachten (Tabelle 7).

Progressionsrate. (s.a. 3.7.1) Bei den untersuchten RA-Patienten betrug die mittlere Progressionsrate 3,4 Erosionen/Jahr und der Median 2,0 Erosionen/Jahr bei einem Minimum von 0 und ein Maximum von 25,3 Erosionen/Jahr.

4.1.1. GESAMTES RA-PATIENTENKOLLEKTIV: RA-PATIENTEN MIT FEHLENDEN VS. ERSTMALS BEI VERLAUFSKONTROLLE (ZEITPUNKT T1) NACHZUWEISENDEN EROSIONEN

Fehlende Erosionen zu den Zeitpunkten T0 und T1. 25 von 351 Patienten wiesen bei der Kontroll-Röntgenanalyse zum Zeitpunkt T1 keine Erosionen auf. Die mittlere Erkrankungsdauer dieser 25 Patienten betrug 1,6 Jahre. Bei 32% (8/351) dieser Patienten wurde zum Zeitpunkt T0 die RA erstmals diagnostiziert. Mit durchschnittlich 48,9 Jahren waren die Patienten knapp 10 Jahre jünger als der Gesamtdurchschnitt (58,2 Jahre) (s.a. 3.1).

RA-Patienten mit erstmals bei der Verlaufskontrolle (T1) nachzuweisenden Erosionen. Insgesamt zeigten 9 von 351 Patienten mit fehlender erosiver Arthritis zum Zeitpunkt T0 bei der Verlaufskontrolle erstmals Erosionen. 3/351 Patienten wiesen bei der Verlaufskontrolle T1 eine Erosion auf, 5/351 Patienten zwei Erosionen und 1/351 Patient wies eine erosive Arthritis mit vier neuen Erosionen auf.

Laborparameter. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte zwischen den Laborparametern ACPA, RF und CRP sowie dem DAS28 bei Patienten ohne Erosionen und Patienten mit erstmaligen Erosionen im Verlauf nicht gezeigt werden. Der DAS28–Verlauf erwies sich bei der Patientengruppe mit den erstmals nachzuweisenden Erosionen bei Verlaufskontrolle (T1) als statistisch signifikant rückläufig ($p = 0,008$) (Tabelle 6).

Tabelle 6. Laborparameter (ACPA, RF, CRP) und DAS28 von Patienten mit erstmals bei der Verlaufskontrolle nachgewiesenen neuen Erosionen im Vergleich zu Patienten ohne erosiven Verlauf

	Zeitpunkt		Fehlender Nachweis von Erosionen zu den Zeitpunkten T0 und T1 (n = 25/351)	Nachweis von Erosionen erstmals bei Verlaufskontrolle T1 (n = 9/351)		
				p		p
ACPA [U/ml]	T0	MW±SA	591,16 (± 950,90)	0,368	759,78 (± 1175,89)	0,989
		MD	20		20	
	T1	MW±SA	384,44 (± 622,52)		752 (± 1256,57)	
		MD	20		25	
RF [U/ml]	T0	MW±SA	35,6 (± 37,39)	0,621	34,22 (± 39,6)	0,719
		MD	13		10	
	T1	MW±SA	30,8 (± 30,57)		27,67 (± 36,36)	
		MD	15		11	
CRP [mg/l]	T0	MW±SA	10,65 (± 12,32)	0,297	13,96 (± 14,35)	0,054
		MD	4		6	
	T1	MW±SA	7,26 (± 10,34)		4 (±0)	
		MD	4		4	
DAS28	T0	MW±SA	3,67 (± 1,63)	0,510	4,57 (± 1,17)*	0,008*
		MD	3,16		4,62*	
	T1	MW±SA	3,38 (± 1,43)		2,9 (± 0,98) *	
		MD	3,36		2,87*	

Darstellung von ACPA [U/ml], RF [U/ml], CRP [mg/l] und DAS28 im Median (*MD*), Mittelwert (*MW*) und Standardabweichung ($\pm SA$) zum Zeitpunkt T0 und bei der Verlaufskontrolle T1. Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit* gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

4.1.2 GESAMTES RA-PATIENTENKOLLEKTIV: LABORPARAMETER (ACPA, RF, CRP) UND KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE DAS28 ZUM ERSTEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT (T0) UND BEI VERLAUFSKONTROLLE (T1)

ACPA und RF sanken statistisch nicht signifikant (ACPA $p = 0,259$; RF $p = 0,464$; $\Delta T1-T0$), während das CRP und der DAS28 im Verlauf statistisch signifikant sanken ($p \leq 0,0001$) (Tabelle 7).

Tabelle 7. Laborparameter (ACPA, RF und CRP), Krankheitsaktivitätsscore DAS28 und Anzahl an Erosionen bei dem gesamten Patientenkollektiv (n = 351) beim ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

		Zeitpunkt		p
		T0	T1	
ACPA [U/ml]	<i>MW±SA</i>	757,9 (± 992,5)	804,8 (± 1065,1)	0,259
	<i>MD</i>	165	141	
RF [U/ml]	<i>MW±SA</i>	49 (± 42,8)	46 (± 40,76)	0,464
	<i>MD</i>	35	28	
CRP [mg/l]	<i>MW±SA</i>	18,4 (± 30,76)	10,9 (± 17,57)*	≤ 0,0001*
	<i>MD</i>	4	4*	
DAS 28	<i>MW±SA</i>	4,6 (± 1,43)	4,1 (± 1,4)*	≤ 0,0001*
	<i>MD</i>	4,6	4,3*	
Erosionen	<i>MW±SA</i>	20,9 (± 34,5)	22,19 (± 35,2)	0,623
	<i>MD</i>	7	8	

Dargestellt sind die Laborwerte ACPA [U/ml], RF [U/ml], CRP [mg/l] und der DAS28 als Mittelwert (*MW*) mit Standardabweichung (*SA*) und als Median (*MD*). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

4.2 RF-POSITIVE VS. RF-NEGATIVE RA-PATIENTEN

4.2.1 RF-POSITIVE VS. RF-NEGATIVE RA-PATIENTEN: EROSIONSSCORE

Beim Vergleich der Erosionen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit negativen und positiven RF (Median; $p \leq 0,0001$), während sich die Progressionsrate in beiden Gruppen nicht änderte (Tabelle 8).

Tabelle 8. Erosionsscore und Progressionsrate berechnet als Median (*MD*) bei RF-positiven vs. RF-negativen RA-Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

Rheumafaktor	Zeitpunkt T0			Zeitpunkt T1		
	negativ	positiv	p	negativ	positiv	p
Erosionen (<i>MD</i>)	4*	15*	≤0,0001	5*	17*	0,0001*
Progressionsrate (<i>MD</i>)				1,3	2,3	0,210

Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.2.2 RF-POSITIVE VS. RF-NEGATIVE RA-PATIENTEN: LABORPARAMETER (ACPA, RF, CRP) UND KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE (DAS28)

Bei Patienten mit negativem RF wurden statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf ($\Delta T1-T0$) beim RF, CRP und DAS28 gefunden, während bei Patienten mit positivem RF nur das CRP und der DAS28 im Verlauf statistisch signifikant sanken (Tabelle 9).

Tabelle 9. Laborbefunde (ACPA, RF und CRP) und berechneter DAS28 bei RF-positiven und RF-negativen Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei der Verlaufskontrolle (T1) als Mittelwerte (MW) und Median (MD)

		RF negativ (n = 157)		p	RF positiv (n = 195)		p
		Zeitpunkte			Zeitpunkte		
		T0	T1		T0	T1	
ACPA [U/ml]	MW	286	209,5	0,268	1139,9	1278,5	0,212
	$\pm SA$	($\pm 678,4$)	($\pm 531,33$)		($\pm 1043,32$)	($\pm 1143,13$)	
	MD	20	20		832	1108	
RF [U/ml]	MW	9,5	11,5	$\leq 0,0001^*$	79,3	73,5	0,095
	$\pm SA$	($\pm 4,10$)*	($\pm 3,9$)*		($\pm 33,34$)	($\pm 35,56$)	
	MD	8,5*	11*		84	70,5	
CRP [mg/l]	MW	15,9	6,8	$\leq 0,0001^*$	20,3	14,1	0,022*
	$\pm SA$	($\pm 29,92$)*	($\pm 10,87$)*		($\pm 31,33$)*	($\pm 20,94$)*	
	MD	4*	4*		6*	4*	
DAS28	MW	4,6	3,9	$\leq 0,0001^*$	4,6	4,2	0,006*
	$\pm SA$	($\pm 1,4$)*	($\pm 1,3$)*		($\pm 1,5$)*	($\pm 1,5$)*	
	MD	4,6*	3,9*		4,7*	4,1*	

Dargestellt sind die Laborwerte ACPA [U/ml], RF [U/ml], CRP [mg/l] und der DAS28 als Mittelwert mit Standardabweichung (MW+SA) und als Median (MD). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

4.3 ACPA-STATUS POSITIVE VS. NEGATIVE RA-PATIENTEN (QUALITATIVE BESTIMMUNG VS. QUANTITATIVE GRADUIERUNG)

4.3.1 ACPA-STATUS POSITIVE VS. NEGATIVE RA-PATIENTEN (QUALITATIVE BESTIMMUNG): EROSIONSSCORE

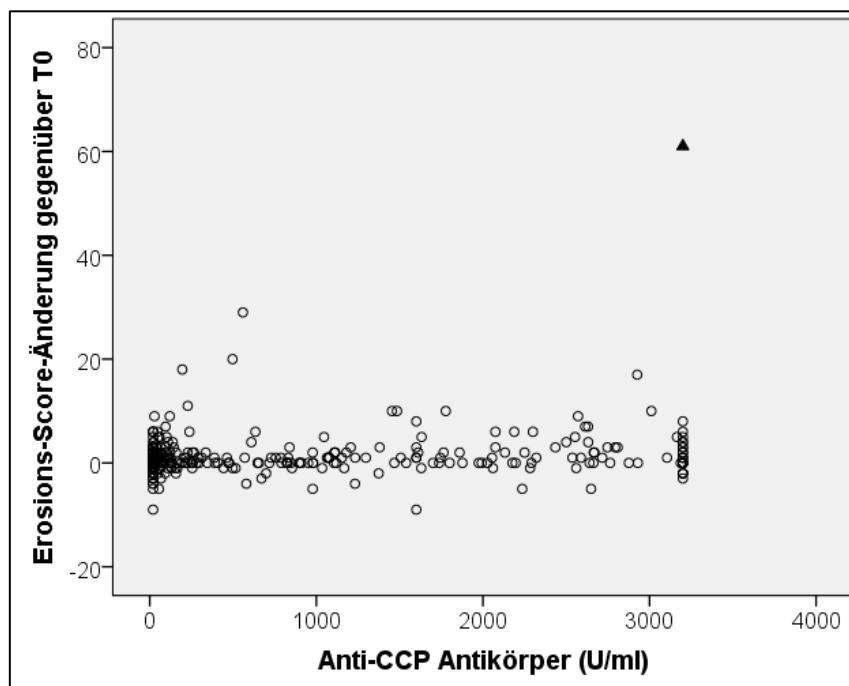
Röntgen. Patienten mit negativen ACPA wiesen zum Zeitpunkt T0 3,0 Erosionen (Median) auf, zum Zeitpunkt T1 stiegen die Erosionen auf 4 an. Bei ACPA-positivem Status waren statistisch signifikant mehr Erosionen (Median) nachzuweisen - 13 Erosionen initial (T0; $p \leq 0,0001$) und 14 Erosionen zum Kontrollzeitpunkt (T1; $p \leq 0,0001$).

Progressionsrate. Die Progressionsrate war mit 0,6 Erosionen/Jahr (Median) bei den ACPA-negativen RA-Patienten rechnerisch minimal. Die Progressionsrate bei den ACPA-positiven RA-Patienten lag bei 2,5 Erosionen/Jahr (Median) und unterschied sich statistisch signifikant von der Progressionsrate der ACPA-negativen RA-Patienten ($p \leq 0,0001$; T1).

4.3.2 ACPA-STATUS POSITIVE VS. NEGATIVE RA-PATIENTEN (QUANTITATIVE GRADUIERUNG): EROSIONSSCORE

Erosionen. Im gepaarten t-Test zeigte sich bei der Verlaufsbetrachtung ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl an Erosionen zwischen den verschiedenen ACPA-Konzentrationsgruppen 1 bis 4 (je $p < 0,0001$). Die vergleichende Analyse zwischen dem Verlauf der ACPA-Konzentration und des Erosionsscores zeigt eine Streuung um den Wert Null (Abb. 3).

Abbildung 3. ACPA-Konzentrationen und Erosionsscore-Änderung ($\Delta T1-T0$).



Dargestellt ist die ACPA-Konzentration [U/ml] und die Erosionsscore-Änderung in absoluter Zahl (> 0 : Zunahme an Erosionen, $\Delta T1-T0$; < 0 : Abnahme der Erosionen $\Delta T1-T0$). Ein Sonderfall (schwarzes Dreieck) war eine 44-jährige ACPA-hochpositive Patientin, Erstdiagnose seit 2 Jahren, welche unter einer therapierefraktären chronisch-progredienten erosiven Polyarthritiss litt, einhergehend mit initial 36 Erosionen (Zeitpunkt T0) und bei Verlaufskontrolle 97 Erosionen (T1; DAS28 > 7).

Insgesamt war eine statistisch signifikante Steigerung des Erosionsscores zwischen den einzelnen ACPA-Konzentrationsgruppen zu ermitteln ($p \leq 0,0001$) (Tabelle 10).

Tabelle 10. Anzahl an Erosionen im zeitlichen Verlauf ($\Delta T1-T0$) in Abhängigkeit der ACPA-Konzentrationen.

ACPA-Gruppe	Erosionsscore zu den Zeitpunkten		p	p
	T0	T1	innerhalb der Gruppe	zwischen den Gruppen
1	3*	4	0,860	$\leq 0,0001^*$
2	11*	12	0,856	$\leq 0,0001^*$
3	17*	19	0,580	$\leq 0,0001^*$
4	10*	12	0,841	$\leq 0,0001^*$

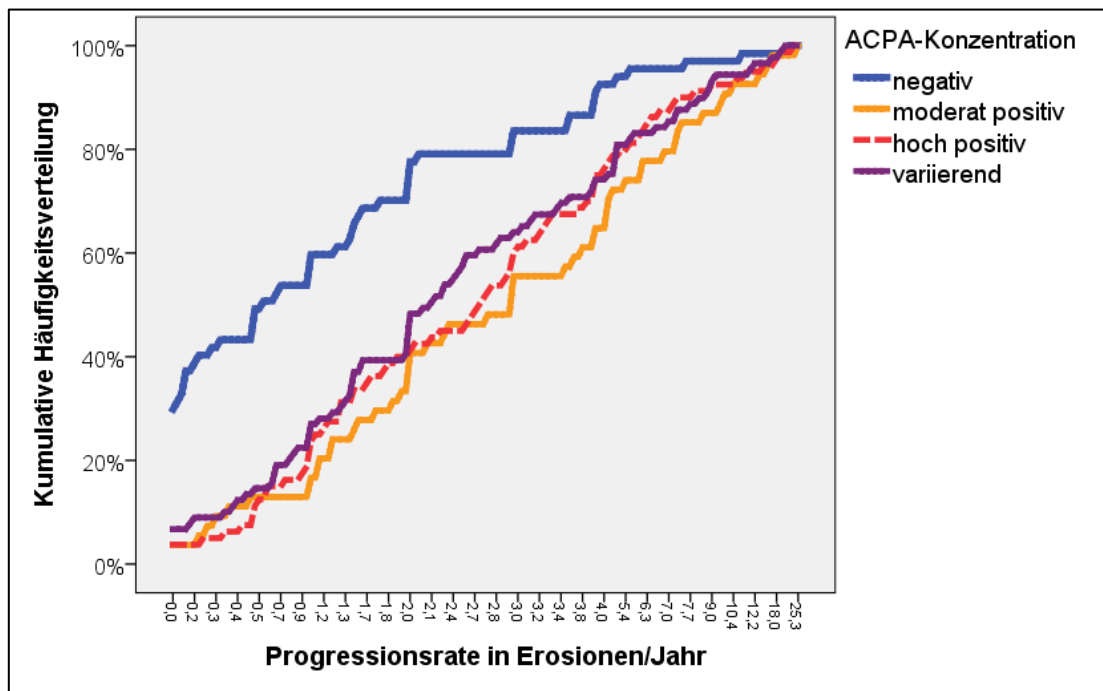
Dargestellt ist die röntgenologisch ermittelte absolute Anzahl (Median) an Erosionen, differenziert nach den vier ACPA-Konzentrations-Gruppen gemessen bei den untersuchten RA-Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten initial (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1):

Gruppe 1: ACPA-negativ ($n = 106$) < 20 U/ml; Gruppe 2: Moderat ACPA-positiv ($n = 67$) < 50 U/ml und > 1000 U/ml; Gruppe 3: ACPA-hochpositiv ($n = 84$): < 1000 U/ml; Gruppe 4: „Variierende“ ACPA-Konzentrationen ($n = 91$) i.e. sinkende ACPA ($n = 45$) / steigende ACPA ($n = 46$). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

ACPA über 3200 U/ml. ACPA über 3200 U/ml erreichten initial (T0) 15 von 84 Patienten in der Gruppe 3 (ACPA-hochpositive ($n = 84$): < 1000 U/ml). Davon verblieb bei 7 von 15 Patienten der ACPA-Wert auch zum Kontrollzeitpunkt T1 stationär mit 32 Erosionen (Median). Zum Kontrollzeitpunkt (T1) wiesen 21 von 84 Patienten den maximalen ACPA Wert von 3200 U/ml auf – mit 35 Erosionen (Median); initial hatten 14 von diesen 21 Patienten einen niedrigeren ACPA-Wert von < 1000 U/ml aufgewiesen.

Progressionsraten. Die Darstellung der Progressionsrate als kumulative Prozente (Abb. 4) visualisiert die Differenzierung der positiven ACPA-Gruppen von der negativen Gruppe: Dabei stellte sich der qualitative ACPA-Status, nicht aber der quantitativ differenzierte ACPA-Status (ACPA-Konzentrationsgruppen Gruppe 2-4) als prädiktiver Risikofaktor einer erosiv verlaufenden RA mit hoher Progressionsrate heraus.

Abbildung 4. Kumulative prozentuale Häufigkeitsverteilung der Progressionsraten zum Kontrollzeitpunkt T1 differenziert nach unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen.



Die Abbildung zeigt die kumulative Häufigkeitsverteilung (%) als Funktion der einzelnen röntgenologischen Progressionsraten (in Erosionen/Jahr) für die ACPA-Konzentrationen der Gruppen 1 bis 4.

Keinen radiologischen Progress zeigten 29,9% der ACPA-negativen Patienten (PR von 0,0 Erosionen/Jahr). Im Vergleich dazu ist dieser Anteil bei den ACPA-positiven Gruppen 2-4 niedriger (3,7% vs. 3,8% vs. 6,7%). Analog wiesen knapp die Hälfte (49,3%) der ACPA-negativen Patienten (Gruppe 1) eine niedrige Progressionsrate von maximal 0,5 Erosionen/Jahr auf, während bei den ACPA-positiven Patienten (Gruppen 2-4) dieser Anteil unter 15% lag (13% vs. 11,3% vs. 14,6%).

Gruppe 1: ACPA-negativ (n = 106) < 20 U/ml; Gruppe 2: Moderat ACPA-positiv (n = 67) < 50 U/ml und > 1000 U/ml; Gruppe 3: ACPA-hochpositiv (n = 84): < 1000 U/ml; Gruppe 4: „Variierende“ ACPA-Konzentrationen (n = 91) i.e. sinkende ACPA (n = 45) / steigende ACPA (n = 46).

ACPA-negative RA-Patienten (Gruppe 1) wiesen im Vergleich zu den ACPA-positiven RA-Patienten (Gruppen 2 bis 4) eine statistisch signifikant niedrigere Progressionsrate auf (Tabelle 11).

Table 11. Progressionsraten von RA-Patienten abhängig von unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen.

ACPA		Progressionsrate ($\Delta T1-T0$)	
Gruppe	Konzentration	Median	p Gruppe 1 vs. Gruppen 2-4
1	negativ	0,6	
2	moderat positiv	3	0,006 *
3	hochpositiv	2,7	0,0045 *
4	variierend	2,1	0,096

Paarweiser Vergleich der Progressionsrate (Median) zum ersten Untersuchungszeitpunkt T1, berechnet aus dem Erosionscore / Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren, und die ACPA-Konzentration [U/ml], der Gruppe 1 (ACPA negativ) mit den Gruppen 2-4 (ACPA moderat/hoch/variierend positiv). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

4.3.3 ACPA-STATUS POSITIVE VS. NEGATIVE RA-PATIENTEN (QUALITATIVE BESTIMMUNG): LABORPARAMETER (RF, CRP) UND KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE (DAS28)

Hinsichtlich der Laborbefunde wurden bei ACPA-positiven RA-Patienten statistisch signifikant höhere Werte für den RF gefunden als bei ACPA-negativen ($p \leq 0,0001$) (Tab. 12).

Table 12. Laborbefunde (RF und CRP) und Krankheitsaktivitätsscore DAS28 bei ACPA-positiven und ACPA-negativen Patienten beim ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

		ACPA-negativ			ACPA-positiv		
		T0	T1	p	T0	T1	p
RF [U/ml]	MW \pm SA	11,6 ($\pm 12,52$)	13,8 ($\pm 11,0$)	$\leq 0,0001^*$	65,5 ($\pm 40,7$)	60,2 ($\pm 40,87$)	$\leq 0,0001^*$
	MD	8*	10*		64*	52*	
CRP [mg/l]	MW \pm SA	16,5 ($\pm 26,9$)	7,3 ($\pm 12,5$)	0,461	19,2 ($\pm 32,3$)	12,4 ($\pm 19,2$)	0,011*
	MD	4	4		5,3*	4*	
DAS28	MW \pm SA	4,6 ($\pm 1,43$)	3,8 ($\pm 1,3$)	0,864	4,6 ($\pm 1,5$)	4,2 ($\pm 1,5$)	0,023 *
	MD	4,6	3,8		4,7*	4,1*	

Dargestellt sind die Laborwerte ACPA [U/ml], RF [U/ml], CRP [mg/l] und der DAS 28 als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) und als Median (MD). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

4.3.4 ACPA-STATUS POSITIVE VS. NEGATIVE RA-PATIENTEN (QUANTITATIVE GRADUIERUNG): LABORPARAMETER (RF, CRP) UND KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE (DAS28)

Rheumafaktor. RF und ACPA bei quantitativer Differenzierung („ACPA-Konzentrationen“) zeigten eine geringe statistisch signifikante Korrelation zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Tabelle 13), während zwischen dem RF und dem (qualitativ differenzierten) ACPA-Status eine vergleichsweise höhere Korrelation nachzuweisen war.

Tabelle 13. Berechnung zwischen RF/ACPA-Konzentration und RF/ACPA-Status im Korrelationstest nach Spearman initial (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1)

	Zeitpunkt T0		Zeitpunkt T1	
	r	p	r	p
RF/ACPA-Konzentration [U/ml]	0,421*	≤ 0,0001	0,496*	≤ 0,0001
RF/ACPA-Status (positiv/ negativ)	0,576*	≤ 0,0001	0,530*	≤ 0,0001

Korrelationskoeffizient r, Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

Die absolute Höhe des RF unterschied sich statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$) zu beiden Zeitpunkten zwischen den vier unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen (Gruppe 1-4) voneinander (Tabelle 14).

Tabelle 14. Bestimmung des RF (absolut) bei Patienten mit unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen (Gruppen 1-4) beim ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

RF [U/ml]		ACPA-Gruppen / ACPA-Konzentrationen				p
Zeitpunkt		1 negativ	2 moderat positiv	3 hoch positiv	4 sinkend steigend	zwischen den Gruppen
T0	<i>MW±SA</i>	11,6 (± 15,14)	53,45 (± 37,47)	75,05 (± 39,17)	63,88 (± 42,25)	≤0,0001
	<i>MD</i>	8*	45,5*	76*	63*	
T1	<i>MW±SA</i>	13,49 (± 11,01)	47,84 (± 37,84)	76,11 (± 38,93)	53,14 (± 39,97)	≤0,0001
	<i>MD</i>	10*	35*	82*	39*	

Dargestellt sind die Daten für den RF [U/ml] als Mittelwert (*MW*) mit Standardabweichung (*SA*) und als Median (*MD*). Signifikanzniveau p zwischen den und innerhalb der ACPA-Gruppen zu den Zeitpunkten T0 und T1 bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

Von der ACPA-negativen Patientengruppe (Gruppe 1) waren initial 100/106 Patienten (94,3%) auch RF-negativ, während 6/106 Patienten (5,7%) einen positiven RF aufwiesen. Unter den ACPA-positiven Patienten konnten positive RF-Werte in der Gruppe 2 bei 68,7% (n = 46), in der Gruppe 3 bei 90,5% (n = 76) und in der Gruppe 4 bei 74,7 % (n = 68) ermittelt werden.

CRP. Das CRP der einzelnen ACPA-Konzentrationsgruppen zeigte eine statistisch signifikante (p = 0,009) Zunahme zum Zeitpunkt T1, absolut blieben die CRP-Werte (Median) der unterschiedlichen ACPA-Gruppen konstant (Tabelle 15).

Tabelle 15. Bestimmung des CRP (absolut) bei Patienten mit unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen (Gruppen 1-4) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

CRP [mg/l]	Zeitpunkt	ACPA-Gruppen / ACPA-Konzentration				p
		1 negativ	2 moderat positiv	3 hoch positiv	4 sinkend/steigend	
T0	MW±SA	16,51 (± 26,92)	22,85 (± 43,74)	17,71 (± 22,4)	18,89 (± 30,71)	0,681
	MD	4	4	6	5,5	
T1	MW±SA	7,28 * (± 12,51)	7,93 * (± 8,10)	13,71* (± 17,96)	14,79* (± 25,01)	0,009 *
	MD	4	4	4	4	

Dargestellt sind die Daten für das CRP [mg/l] als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) und als Median (MD). Signifikanzniveau p zwischen den und innerhalb der ACPA-Gruppen zu den Zeitpunkten T0 und T1 bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

DAS 28. Die Patienten aller ACPA-Konzentrationen zeigten zu beiden Zeitpunkten einen stabilen DAS 28 im Bereich einer mäßigen bis sehr hohen Krankheitsaktivität (Tabelle 16).

Tabelle 16. Berechnung des DAS28 bei Patienten mit unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen (Gruppe 1-4) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1).

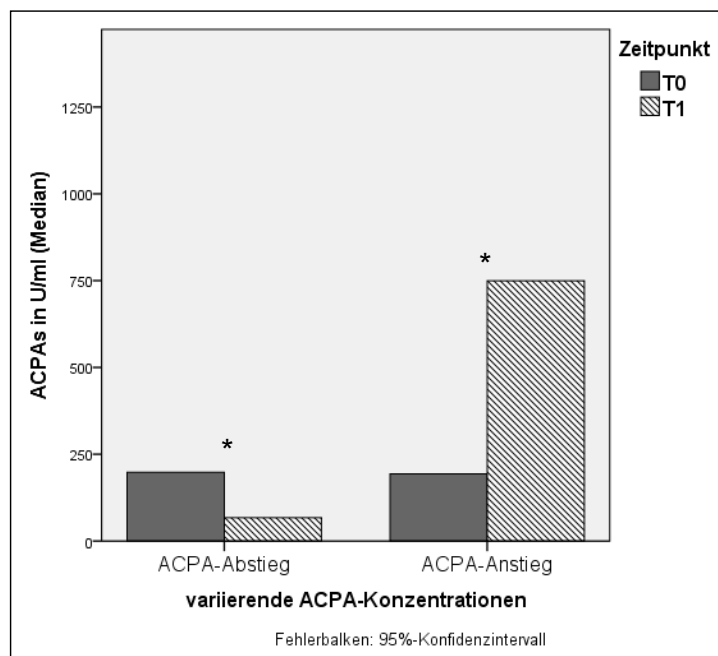
DAS28	Zeitpunkt	ACPA-Gruppen / ACPA-Konzentration				p
		1 negativ	2 moderat positiv	3 hoch positiv	4 sinkend/steigend	
T0	MW±SA	4,61 (± 1,39)	4,62 (± 1,56)	4,71 (± 1,58)	4,56 (± 1,34)	0,865
	MD	4,60	4,52	4,60	4,70	
T1	MW±SA	3,87 (± 1,24)	4,33 (± 1,36)	4,20 (± 1,44)	3,99 (± 1,52)	0,256
	MD	3,81	4,27	3,92	4,01	

Dargestellt sind die berechneten Daten für den DAS28 als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) und als Median (MD). Signifikanzniveau p zwischen den und innerhalb der ACPA-Gruppen zu den Zeitpunkten T0 und T1 bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.3.5 ACPA-STATUS POSITIVE RA-PATIENTEN (QUANTITATIVE GRADUIERUNG): RA-PATIENTEN MIT SINKENDEN VS. STEIGENDEN ACPA-KONZENTRATIONEN (SUBGRUPPENANALYSE 4A VS. 4B, N = 91)

Bei den 91 RA-Patienten mit den im Verlauf „variierenden“ ACPA-Befunden (Gruppe 4) sank die Konzentration der ACPA bei 45 Patienten mit einer durchschnittlichen Differenz von 389,6 U/ml statistisch signifikant ($p = 0,025$), während die ACPA-Konzentration bei 46 Patienten mit einer mittleren Differenz von 408,6 U/ml statistisch signifikant anstieg ($p = 0,020$) (Abb. 5).

Abbildung 5. Sinkende vs. steigende ACPA-Konzentrationen [U/ml] (Median) zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle ($\Delta T1-T0$).



Dargestellt sind die die ACPA-Konzentrationen (U/ml) als Median von Patienten mit sinkenden ACPA ($n = 45$) /* $p = 0,025$ und steigenden ACPA ($n = 46$) /* $p = 0,020$.

P: Signifikanzniveau bei $\alpha = 5\%$, * $p \leq 0,05$

Bei den Patienten der Subgruppe 4a mit sinkenden ACPA konnte im Verlauf ein statistisch signifikanter ACPA-Konzentrationsabfall gemessen werden ($p = 0,025$; Tabelle 17), die Progressionsrate lag mit 1,8 Erosionen/Jahr absolut niedriger als bei Patienten mit ansteigenden ACPA (Subgruppe 4b) mit 2,6 Erosionen/Jahr, allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,376$). RA-Patienten mit steigenden ACPA wiesen vergleichsweise zum Gesamtkollektiv im Verlauf rechnerisch statistisch signifikant absolut mehr Erosionen auf (Tabelle 7).

Table 17. Anzahl an Erosionen, Laborwerten (ACPA, RF, CRP) und DAS28 von RA-Patienten mit im Verlauf „variierenden“ (sinkenden / steigenden) ACPA-Konzentration im zeitlichen Verlauf

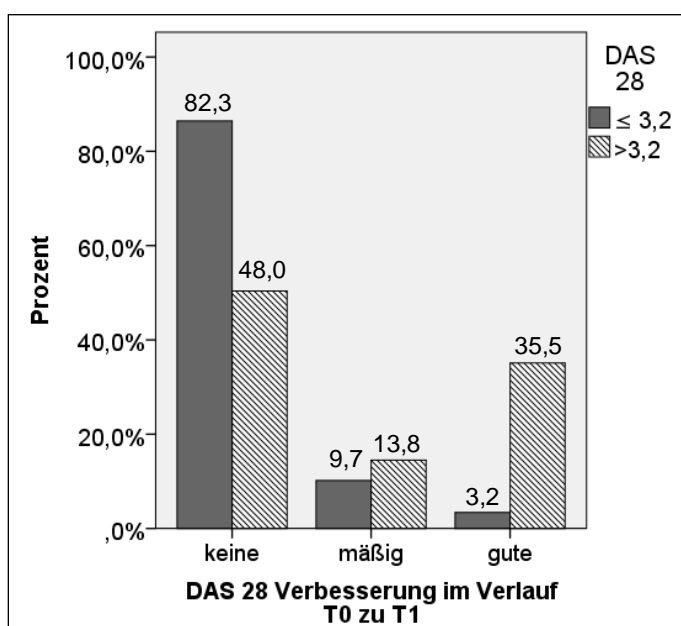
Zeitpunkt		ACPA-Gruppe 4a (n = 45) sinkende Konzentration			ACPA-Gruppe 4b (n = 46) ansteigende Konzentration		
		T0	T1	p	T0	T1	p
Erosionen	MW±SA	17,24 (± 35,26)	17,82 (± 35,19)	0,938	26,33 (±38,37)	27,96 (± 39,12)	0,841
	MD	6	7		15	17,5	
ACPA [U/ml]	MW±SA	853,4 (± 913,87)	482,87 (± 596,12)	0,025*	519,56 (± 761,88)	960,96 (± 1010,63)	0,020*
	MD	198*	67*		193,5*	749,5*	
RF [U/ml]	MW±SA	63,91 (± 45,15)	45,56 (± 41,04)	0,048*	63,84 (± 39,72)	60,57 (± 37,87)	0,688
	MD	68,5*	28*		59	56	
CRP [mg/l]	MW±SA	17,04 (± 25,69)	7,95 (± 13,25)	0,039*	20,66 (± 35,1)	21,47 (± 31,41)	0,907
	MD	5,6*	4*		4	4	
DAS28	MW±SA	4,6 (± 1,2)	3,61 (± 1,44)	0,001*	4,5 (± 1,52)	4,4 (± 1,53)	0,669
	MD	4,7*	3,4*		4,7	4,4	

Dargestellt sind die Anzahl an Erosionen und die Laborparameter ACPA [U/ml], RF [U/ml], CRP [mg/l] sowie der Krankheitsaktivitätsscore DAS28 als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) und Median (MD) zum Untersuchungszeitpunkt T0 und der Verlaufskontrolle T1 bei RA-Patienten mit sinkenden ACPA (n = 45) und steigenden ACPA (n = 46). Signifikanzniveau p zwischen und innerhalb der ACPA-Gruppen zu den Zeitpunkten T0 und T1 bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.4 RA-PATIENTEN (N = 335) MIT HOHEM KRANKHEITSAKTIVITÄTSSCORE DAS28 (> 3,2) VS. NIEDRIGEN DAS28 (≤ 3,2)

RA-Patienten mit einem initialen DAS28 ≤ 3,2 zeigten in 82,3% der Fälle im Verlauf keine DAS28 Verbesserung (DAS28 Differenz ≤ 0,6) (Abb. 6), während bei Patienten mit einem initialen DAS 28 >3,2 in 33,5% der Fälle eine „gute“ Verbesserung (DAS28 Differenz > 1,2) berechnet worden war.

Abbildung 6. Prozentuale Häufigkeit der DAS28-Verbesserung im Verlauf ($\Delta T1-T0$) bei RA-Patienten mit einem initial hohen DAS28 ($>3,2$) vs. initial niedrigen DAS28 ($\leq 3,2$).



DAS 28 Verbesserung. Keine Verbesserung (DAS28 Differenz von T0 zu T1 $\leq 0,6$), mäßige Verbesserung (DAS28 Differenz von T0 zu T1 $> 0,6$ und $\leq 1,2$), gute Verbesserung (DAS 28 Differenz von T0 zu T1 $> 1,2$). Differenzierung der Patienten mit hohem DAS28 ($> 3,2$, n = 273) vs. niedrigen DAS28 ($\leq 3,2$, n = 62) erfolgte zum Zeitpunkt T0.

4.4.1 RA-PATIENTEN (N = 335) MIT HOHEM DAS28 ($> 3,2$) VS. NIEDRIGEN DAS28 ($\leq 3,2$): EROSIONSSCORE

RA-Patienten mit niedrigem DAS28 wiesen absolut weniger Erosionen auf als RA-Patienten mit hohem DAS28, allerdings ohne statistische Signifikanz (Tabelle 18).

Tabelle 18. Anzahl der Erosionen und der Progressionsrate (PR) von RA-Patienten mit hohem DAS28 ($> 3,2$) und niedrigen DA 28 ($\leq 3,2$) beim ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei der Verlaufskontrolle (T1) (n = 335)

	Erosionen				PR
		T0	T1	p	
DAS28 $\leq 3,2$	<i>MW</i> ($\pm SA$)	17,73 ($\pm 28,67$)	19,16 ($\pm 27,4$)	0,755	1,8
	<i>MD</i>	4	6		
DAS28 $> 3,2$	<i>MW</i> ($\pm SA$)	20,6 ($\pm 34,12$)	22,15 ($\pm 34,12$)	0,594	2,1
	<i>MD</i>	8	9		

Dargestellt ist die Anzahl an Erosionen und die Progressionsrate PR in Erosionen/Jahr als Mittelwert (*MW*) mit Standardabweichung (*SA*) und Median (*MD*). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns)

Unter Betrachtung des DAS28-Verlaufes blieben die Erosionen sowohl bei Patienten mit „guter“ Verbesserung (DAS28 Differenz > 1,2) mit 7 Erosionen (Median) als auch bei Patienten ohne Verbesserung (DAS28 Differenz ≤ 0,6) mit 8 bzw. 7 Erosionen (Median) zu Zeitpunkten T0 und T1 konstant.

4.4.2 RA-PATIENTEN (N = 335) MIT HOHEN DAS28 (> 3,2) VS. NIEDRIGEN DAS28 (≤ 3,2): LABORPARAMETER (ACPA, RF, CRP)

Bei Patienten mit einem DAS28 > 3,2 ließ sich ausschließlich für das CRP ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 19) im Verlauf ($\Delta T1-T0$) ermitteln (Tabelle 22).

Tabelle 19. Vergleich der Laborparameter (ACPA, RF und CRP) bei RA-Patienten mit hohem DAS28 (> 3,2) und niedrigen DAS28 (≤ 3,2) beim ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei der Verlaufskontrolle (T1) (n = 335)

		DAS28 ≤ 3,2			DAS28 > 3,2		
		T0	T1	p	T0	T1	p
ACPA [U/ml]	MW(±SA)	816,7 (± 1084,79)	678,1 (± 958,77)	0,407	748,0 (± 59,6)	870 (± 71,2)	0,166
	MD	181	111		158	164	
RF [U/ml]	MW(±SA)	43,4 (± 40,4)	41,7 (± 38,0)	0,789	49,4 (± 2,7)	46,7 (± 2,7)	0,467
	MD	27	24		31,5	29	
CRP [mg/l]	MW(±SA)	11,5 (± 20,45)	6,6 (± 11,3)	0,058	18,8* (± 30,0)	12,5* (± 19,12)	0,05*
	MD	4	4		5,3*	4*	

Dargestellt sind die Laborparameter ACPA (U/ml), RF (U/ml) und CRP (mg/l) als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) und Median (MD). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

Bei den Patienten mit „guter“ DAS28-Verbesserung bzw. Anstieg ($\Delta T1-T0 > 1,2$) konnten serologisch sinkende Werte für die ACPA (222,0 U/ml T0 vs. 164 U/ml T1; p = 0,9602; Angaben als Median) und den Rheumafaktor (45 U/ml T0 vs. 26 U/ml T1; p = 0,133; Angaben als Median) ermittelt werden, allerdings statistisch nicht signifikant. Bei Patienten ohne wesentliche DAS28 Verbesserung ($\Delta T1-T0 \leq 0,6$) wurden statistisch nicht signifikant ansteigende ACPA (170 U/ml T0 vs. 208 U/ml T1; p = 0,332; Angaben als Median) bei konstantem RF (Median zu T0 29 U/ml und 28 U/ml zu T1; p = 0,502) ermittelt.

4.5 RISIKOFAKTORANALYSE FÜR EINE EROSIVE VERLAUFSFORM EINER RA (GESAMTES RA-PATIENTENKOLLEKTIV)

4.5.1 EROSIONSSCORE- KORRELATIONSANALYSEN

Mittels der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman konnte ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Parametern „Erosionen“, „Krankheitsdauer“ und „ACPA“ zu beiden Untersuchungszeitpunkten berechnet werden (Tabelle 20).

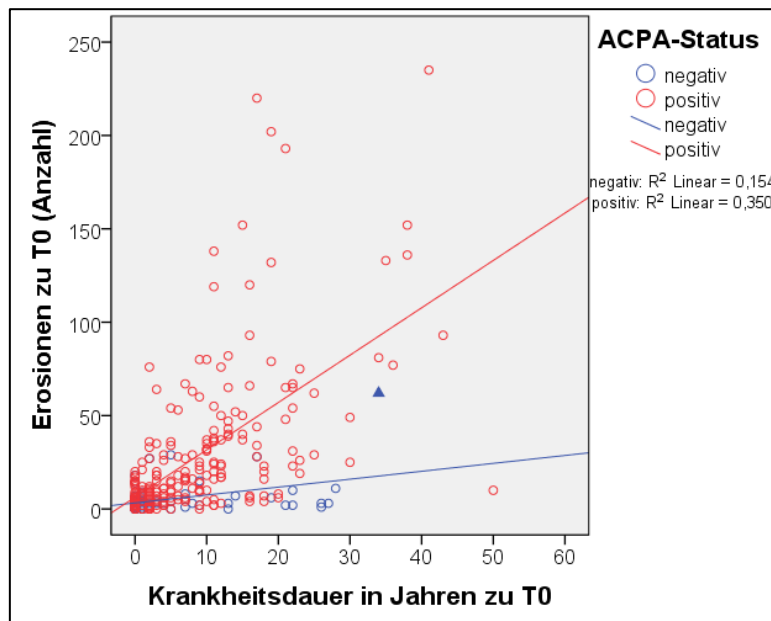
Tabelle 20. Korrelation der Parameter Erosionen, ACPA, DAS28, CRP, Krankheitsdauer und Alter initial zum Zeitpunkt (T0) und bei Kontrolle (T1)

Korrelation zwischen	Zeitpunkt T0		Zeitpunkt T1	
	r	p	r	p
Erosionen/Krankheitsdauer	0,58*	≤ 0,0001	0,57*	≤ 0,0001
Erosionen/ACPA	0,37*	≤ 0,0001	0,40*	≤ 0,0001
Erosionen/Alter	0,33*	≤ 0,0001	0,30*	≤ 0,0001
Krankheitsdauer/ACPA	0,25*	≤ 0,0001	0,27*	≤ 0,0001
Krankheitsdauer/Alter	0,11	0,053	0,11	0,075
DAS28/ACPA	-0,001	0,984	0,12*	0,030
DAS28/Erosionen	0,07	0,222	0,18*	0,001

Dargestellt ist der Korrelationskoeffizient „r“ (nicht parametrische Korrelation nach Spearman) der unterschiedlichen Parameter Erosionen, ACPA, DAS28, CRP, Krankheitsdauer und Alter untereinander. Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht statistisch signifikant (ns).

Den Zusammenhang zwischen neu auftretenden Erosionen und der Krankheitsdauer bei RA-Patienten mit ACPA-positiven (*Gruppe 2-4*) und ACPA-negativen Status (*Gruppe 1*) verdeutlicht ein Streudiagramm mit Regressionslinie (Abb. 7). Der Anstieg der Regressionslinie differenziert deutlich zwischen diesen beiden ACPA-Gruppen zu beiden Zeitpunkten (Erosionen/ACPA-Status $p \leq 0,0001$).

Abbildung 7. Überlagertes Streudiagramm für die Variablenpaare ACPA-positiver und ACPA-negativer Befund mit der gemeinsamen Verteilung der Anzahl an Erosionen, absolut zum ersten erfassten Untersuchungszeitpunkt (T0) und der Krankheitsdauer in Jahren (zum Zeitpunkt T0) mit linearen Anpassungslinien.



Für beide Verteilungen wurde eine lineare Anpassungslinie eingezeichnet, die einen positiven Zusammenhang zwischen Erosionen und Krankheitsdauer darstellt. Der Wert R^2 (Determinationskoeffizient) steht für die Güte der Anpassung der Regressionslinie an die jeweilige Punktwolke (Anteil der erklärten Varianz an die Gesamtvarianz). Für den Zusammenhang Erosionen/Krankheitsdauer sind demnach mit einem Determinationskoeffizienten von 0,350 für die ACPA-positiven Patienten 35% der Variation der Erosionen auf die Krankheitsdauer zurückzuführen.

Wäre der Sonderfall (als Dreieck markiert) nicht mit berechnet worden, würde die Regressionslinie bei ACPA-negativen Status noch flacher verlaufen (46jährige Patientin, mit der Erstdiagnose einer RA in der Jugend mit ausschließlichen Erosionen an den Händen).

P: Signifikanzniveau bei $\alpha = 5\%$

4.5.2 WELCHE RISIKOFAKTORKOMBINATION IST FÜR EINEN (WEITEREN) EROSIVEN VERLAUF BEI BEREITS FORTGESCHRITTENER RA IM SPÄTSTADIUM VON BEDEUTUNG? WELCHE DER BEIDEN ACPA-BESTIMMUNGEN (QUANTITATIV ODER QUALITATIV) KOMBINIERT MIT WELCHEN WEITEREN PARAMETERN ERGEBEN RISIKOPROFILE FÜR EINE RASCH PROGREDIENTE EROSIVE VERLAUFSFORM EINER RA?

Zur Klärung dieser Frage wurden Varianzanalysen mit den quantitativ bestimmten ACPA-Konzentrationsgruppen 1-4 (quantitative Graduierung) als Risikofaktor vs. ACPA-Status (qualitative Bestimmung) durchgeführt (s.a. Varianzanalyse unter 3.7.3). Die Variablen (1) „ACPA“, (2) „ACPA mit Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer“ und (3) „ACPA mit Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP und DAS28“ wurden als neu gebildete

Supervariablen zusammengefasst, die durch Multiplikation der Ausprägungen der Risikofaktoren ACPA, Geschlecht, Alter etc. mögliche Kombinationen enthalten, um die kausalen Wirkungen der einzelnen Risikofaktoren, die möglicherweise auch untereinander korrelieren, auf die abhängige Variable „Erosionen“ zu berechnen:

Die Berechnung der Varianzanalysen zur Risikoprofil-Berechnung ergab statistisch signifikante positive Korrelationen mit dem jeweiligen Erosionsscore und folgenden Risikoparametern (Tabelle 21):

(1) „*Supervariable 1*“ „ACPA-quantitativ“/“*Supervariable 1*“ „ACPA-qualitativ“:

Mit dem jeweiligen Erosionsscore korrelieren die beiden Supervariablen positiv zu beiden Zeitpunkten (T0 und T1)

(2) „*Supervariable 2*“ „ACPA-quantitativ /-qualitativ, Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer“: Mit dem jeweiligen Erosionsscore korrelieren die Variablen „ACPA-quantitativ/-qualitativ“ und „Krankheitsdauer“, die sich durch eine größere Varianz zwischen den Gruppen als innerhalb der Gruppen unterscheiden, positiv zu beiden Zeitpunkten ($p \leq 0,0001$), dagegen nicht die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“

(3) „*Supervariable 3*“ „ACPA-quantitativ /-qualitativ mit Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP und DAS28“: Mit dem jeweiligen Erosionsscore korrelieren die Variablen „ACPA-quantitativ“ ($p = 0,009$) oder „ACPA qualitativ“ ($p = 0,006$) zusammen mit den Variable „Krankheitsdauer“ ($p \leq 0,0001$) positiv zum Zeitpunkt T1 und zusammen mit der Variable „CRP“ (für ACPA-quantitativ: $p=0,007$, für ACPA-qualitativ: $p = 0,015$) positiv zu beiden Zeitpunkten (T0 und T1).

Der qualitativ ermittelte ACPA-Status (positiv/negativ) zeichnete sich durch eine höhere statistische Signifikanz aus als die quantitativ gemessene ACPA-Konzentration, während sich die Variablen „Geschlecht“ und „Alter“ als statistisch nicht signifikante Parameter für einen erosiven Verlauf erwiesen.

Table 21. Analysen von potentiellen Zusammenhängen zwischen der kombinierten Wirkung der Risikofaktoren und dem weiteren erosiven Verlauf einer rasch progredienten RA: Analyse mit dem Risikofaktor ACPA- quantitative Graduierung (Konzentration Gruppe 1-4) vs. ACPA- qualitativ (positiv/negativ).

Super-variable	Risikofaktoren	Erosionen		Risikofaktoren	Erosionen	
		p			p	
		T0	T1		T0	T1
1	ACPA-quantitativ	0,0001*	0,0001*	ACPA-qualitativ	0,0001*	0,0001*
2	ACPA-quantitativ	0,0001*	0,0001*	ACPA-qualitativ	0,0001*	0,0001*
	mit Geschlecht	0,581	0,282	mit Geschlecht	0,581	0,287
	mit Alter	0,083	0,216	mit Alter	0,104	0,251
	mit Krankheitsdauer	0,0001*	0,0001*	mit Krankheitsdauer	0,0001*	0,0001*
3	ACPA-quantitativ	0,149	0,009*	ACPA-qualitativ	0,07	0,006*
	mit Geschlecht	0,050*	0,1	mit Geschlecht	0,047*	0,157
	mit Alter	0,631	0,214	mit Alter	0,605	0,229
	mit Krankheitsdauer	0,0001*	0,0001*	mit Krankheitsdauer	0,0001*	0,0001*
	mit RF	0,171	0,838	mit RF	0,204	0,864
	mit CRP	0,013*	0,007*	mit CRP	0,012*	0,015*
	mit DAS28	0,882	0,966	mit DAS28	0,879	0,781

Dargestellt ist die Analyse von Wirkungen der einzelnen Risikofaktoren (ACPA, Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP, und DAS28) auf die abhängige Variable „Erosionen“ (Bestimmung mittels Sharp/van der Heijde-Erosions-Score) mittels Varianzanalyse des Patientengutes (n = 351) zu den Zeitpunkten T0 und bei Verlaufskontrolle (T1).

Definition von Supervariablen (1) „ACPA“, (2) „ACPA mit Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer“ und (3) „ACPA mit Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, RF, CRP und DAS28“, die durch Multiplikation der Ausprägungen der Risikofaktoren ACPA, Geschlecht, Alter etc. mögliche Kombinationen enthalten. Differenziert wurde nach der quantitativen ACPA-Graduierung (links) versus qualitativer ACPA-Status (rechts).

Darstellung der Wirkung anhand p (Signifikanzniveaus p: $\alpha = 5\%$, $\alpha \leq 0,05$ als statistisch signifikant mit * gekennzeichnet) der einzelnen Risikofaktoren und deren möglichen kombinierten Wirkungen (als Supervariablen 2 und 3) auf die Erosionen zu den Zeitpunkten T0 und T1.

4.6. IDENTIFIKATION VON POPULATIONEN MIT ERHÖHTEM RISIKOPROFIL

4.6.1 BILDUNG VON RISIKOGRUPPEN

Zur Charakterisierung einer Population mit erhöhtem Risiko für eine radiologische Progression wurden RA-Patienten nach der Höhe der Progressionsrate (PR) gruppiert (s.a. 3.7.2) und anschließend die Parameter (Laborwerte, DAS28 und Erosionen) von RA-Patienten betrachtet, die eine hohe PR aufwiesen. Es konnten drei Risikogruppen bei der Einteilung der in die Berechnung eingeschlossenen Patientenanzahl mit erforderlichen kompletten Daten anhand der Perzentilen der Progressionsraten gebildet werden:

Risikogruppe 1. Progressionsrate ≤ 1 (n=92/351); *Risikogruppe 2.* PR >1 und ≤ 4 (n = 130/351); *Risikogruppe 3.* PR von > 4 (n = 69/351) durch Zusammenschluss der 25. und 50. Perzentile, Progressionsrate >1 und ≤ 2 sowie >2 und ≤ 4 .

Zur Identifikation einer Population mit potentiell erhöhtem Risikoprofil wurden die Laborparameter zum Kontroll-Zeitpunkt T1 betrachtet, da die Progressionsraten aus den Erosionen zum Zeitpunkt T1/Krankheitsdauer zu T1 errechnet wurden, und zwischen den Risikogruppen verglichen: Einzig für den DAS28-Verlauf bei den Risikogruppen 2 und 3 konnte eine statistisch signifikante Konzentrationsänderung bei den ACPA ermittelt werden (Tabelle 22, Abb. 8).

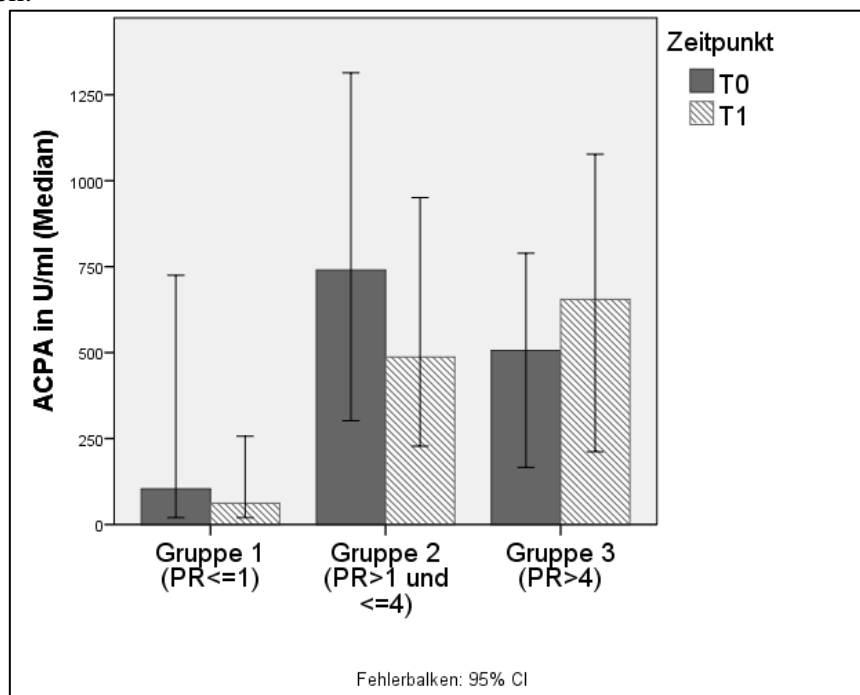
Die Risikogruppe 3 mit einer PR > 4 Erosionen/Jahr wurde als Grenzwert für eine schwere radiologische Progression in dieser Arbeit identifiziert. Vergleichend war die mittlere Progressionsrate des Gesamtkollektives (n = 351) mit 3,4 Erosionen/Jahr (s.a. 4.1) niedriger.

Tabelle 22. Eingruppierung der untersuchten RA-Patienten nach der Höhe der jeweiligen Progressionsrate (PR) in drei Risikogruppen, ermittelt zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle, sowie analysierter Laborwerte (ACPA, RF und CRP) und berechneter DAS28 (Angaben als Median) zu den Untersuchungszeitpunkten T0 und T1.

Progressionsrate	Risikogruppe 1			Risikogruppe 2			Risikogruppe 3		
	≤ 1 (n = 92)			> 1 und ≤ 4 (n = 130)			> 4 (n = 69)		
	T0	T1	p	T0	T1	p	T0	T1	p
ACPA [U/ml]	103,5	65,5	0,977	740	478,0	0,632	506	655,0	0,804
RF [U/ml]	23,5	19,0	0,683	56	44,0	0,142	71	49,0	0,296
CRP [mg/l]	4	4,0	0,978	5,5	4,0	0,097	4	4,0	0,736
DAS28	4,2*	3,7*	0,013*	4,7*	4,1*	0,004*	4,7	4,3	0,331

Berechnung der Progressionsrate PR (in Erosionen /Jahr): Erosionen zum Zeitpunkt T1/Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren. Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

Abbildung 8. Vergleich der Höhe an ACPA-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf der drei Risikogruppen.



Dargestellt ist die ACPA-Konzentration (U/ml) als Median zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) und bei Verlaufskontrolle (T1) der drei Risikogruppen.

Gruppe 1: p = 0,977 (ns), Gruppe 2: p = 0,632 (ns), Gruppe 3: p = 0,807 (ns). Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

Bildung von Risikogruppen mittels Quartile der Progressionsrate zu T1:

Risikogruppe 1: Progressionsrate ≤ 1 (n = 92); Risikogruppe 2: Progressionsrate > 1 und ≤ 4 (n = 130) durch Zusammenschluss der 25. und 50. Perzentile (Progressionsrate > 1 und ≤ 2 sowie > 2 und ≤ 4);

Risikogruppe 3: Progressionsrate > 4 (n = 69). Berechnung der Progressionsrate PR (in Erosionen /Jahr): Erosionen zum Kontrollzeitpunkt T1/Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren.

4.6.2 POTENTIELLE FAKTOREN EINER RASCHEN RADIOLOGISCHEN PROGRESSION (RRP) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T1

In Anlehnung an das *Risiko-Matrix-Modell* von Visser et al. [33] (s.a. Abb. 2, Methodik 3.7.4) wurde ein prädiktives Risiko einer raschen radiologischen Progression (RRP) berechnet (Tabelle 23). Subpopulationen wurden zunächst nach Höhe der Laborwerte (RF-/ACPA-Status: -/-, -/+ oder +/-, +/+, CRP ≥ 35 mg/l, CRP 10-35 mg/dl, CRP < 10 mg/dl) gebildet und anschließend nach Höhe des Erosionsscores aufgeteilt. Der Anstieg im Sharp/Van de Heijde-Score von ≥ 5 Erosionen nach 1 Jahr wurde als eine schnelle radiologische Progression gewertet und prozentual für die Subpopulationen berechnet. Die Risikogruppe 3 mit einer PR > 4 Erosionen/Jahr wurde als Grenzwert für eine schwere radiologische Progression in dieser Arbeit identifiziert (s.a. 4.6.1). Aufgrund der vergleichsweise geringeren Patientenzahl, die die vorgegebenen Laborwerten bei einer PR von ≥ 5 Erosionen/Jahr erreichten, wurden in der vorliegenden Arbeit im Berechnungsmodell nach Visser et al. eine wesentlich kleinere Progressionsrate von ≥ 1 Erosionen/Jahr gewählt (Tabelle 23):

Die Analyse mit dem modifizierten *Risiko-Matrix-Modell* ergab, dass RA-Patienten mit der Kombination aus vorbestehenden Erosionen > 4 , positiven ACPA- und RF-Status und einem CRP ≥ 35 mg/dl (Normwert < 5 mg/l) das höchste Risiko für eine rasche radiologische Progression (RRP) aufwiesen, insbesondere wiesen Patienten mit > 4 Erosionen zum Zeitpunkt T1 das höchste Risiko auf.

Tabelle 23. Prädiktives Risiko (in Prozent) einer raschen radiologischen Progression (RRP) in Subpopulationen der gesamten Patienten.

CRP [mg/l]	Status			Erosions-Score Sharp/van der Heijde
	RF-/ACPA-	RF-/ACPA+ oder RF+/ACPA-	RF+/ACPA+	
≥ 35	100 (nur 1 Pat.)	-	95,24	> 4
	100 (nur 1 Pat.)	-	-	1-4
	-	-	-	< 1
10-35	25	80	91,67	> 4
	-	-	50	1-4
	-	-	50	< 1
< 10	44,74	92	81,82	> 4
	35,56	40	26	1-4
	8,70	-	-	< 1

Bildung von Subpopulationen zunächst nach Höhe der Laborparameter (RF-/ACPA-, RF-/ACPA+ oder RF+/ACPA-, RF+/ACPA+, CRP ≥ 35 mg/l, CRP 10-35 mg/dl, CRP < 10 mg/dl und Aufteilung nach Anzahl des Erosionscores zum Zeitpunkt T1. Die prozentuale Berechnung zum Zeitpunkt T1 der RRP erfolgte mittels prozentualem Anteil der Häufigkeit einer Progressionsrate von ≥ 1 Erosionen/Jahr (T1) für diese speziellen Subpopulationen.

Rote Kästchen repräsentieren ein hohes Risiko (≥50%), orange Kästchen ein mittleres Risiko (20–50%), gelbe Kästchen ein niedriges Risiko (10–20%) und grüne Kästchen ein sehr niedriges Risiko (<10%) einer RRP. In Anlehnung an Visser et al. [33] (grau unterlegt).

4.7 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER UNTERSUCHTEN RA-PATIENTEN

Eine statistische Auswertung, z.B. Mittelwertbildung oder Signifikanzanalyse, konnte methodisch bedingt nur eingeschränkt erfolgen, da es sich mehrfach um absolute Häufigkeiten bezüglich der Therapiestrategie handelte, wobei in diesen Fällen jeder hier dargestellte Wert eine einzelne Zahl repräsentiert. Die Signifikanzanalyse für die einzelnen Therapiegruppen erfolgte unter der Arbeitshypothese, dass die verordneten Therapien zwischen den Untersuchungszeitpunkten T0 und T1 auswärts nicht geändert wurden. Gemäß des untersuchten Krankengutes wurde die Mehrheit der RA-Patienten (50,9% /n = 179) mit konventionellen DMARDs, auch Basistherapeutika genannt, (in Mono- oder Kombinationstherapie) therapiert (Tabelle 24).

Table 24. Therapieregime des gesamten Patientengutes zu Studienbeginn (T0)

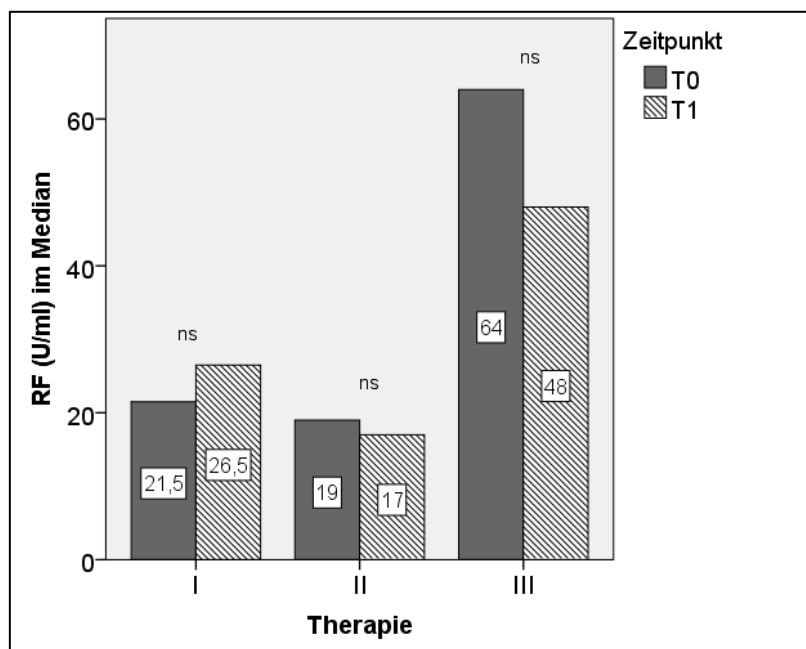
Therapieregime		Häufigkeit	Prozent
ohne	I	74	21,0
DMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie	II	179	50,9
Biologika als Mono- oder Kombinationstherapie	III	98	28,1
		351	100,0

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit und die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Therapiestrategien zum Zeitpunkt T0 des gesamten Patientengutes (n = 351).

4.7.1 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER UNTERSUCHTEN RA-PATIENTEN - RF

Bei Patienten ohne Therapie konnte keine statistisch signifikante Veränderung des Rheumafaktors ermittelt werden, bezüglich der unterschiedlichen Therapiestrategien stellte sich keine statistisch signifikante Rheumafaktoränderung im Verlauf dar (Abb. 9). Vergleichsweise war der Rheumafaktor bei Patienten mit Biologika-Therapie statistisch signifikant ($p = 0,004$) höher als bei Patienten ohne Therapie.

Abbildung 9. Therapieregime des gesamten Patientengutes: RF (U/ml) quantitativ.



Dargestellt ist der RF (U/ml) im Median der verschiedenen Therapiestrategien zu beiden Zeitpunkten.

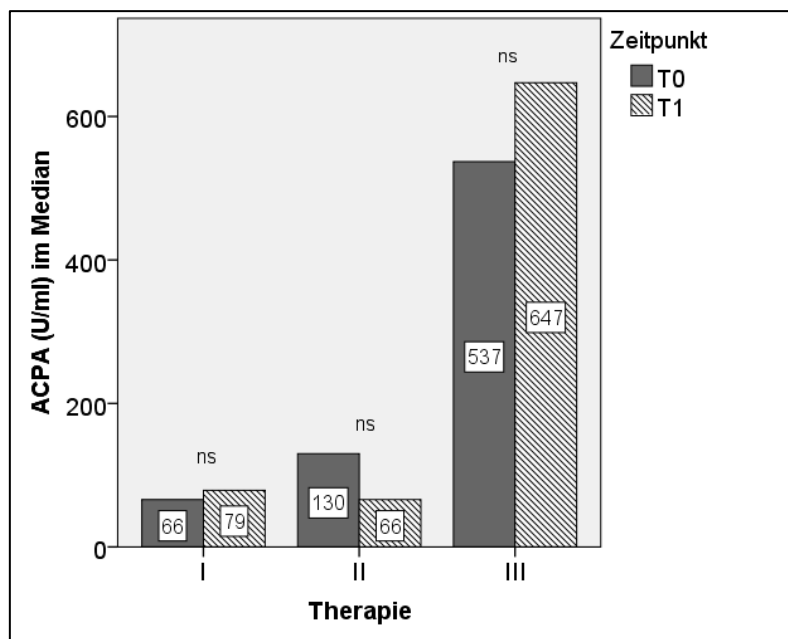
- I. Ohne Therapie, $p = 0,844$
- II. DMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie, $p = 0,346$
- III. Biologika als in Mono- oder Kombinationstherapie, $p = 0,551$

Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit* gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.7.2 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER UNTERSUCHTEN RA-PATIENTEN - ACPA

Abhängig von dem Therapieregime konnte keine statistisch signifikante Veränderung der ACPA-Konzentration gemessen werden (Abb. 10). Patienten mit Biologika-Therapie wiesen statistisch signifikant ($p = 0,005$) höhere ACPA auf als Patienten mit DMARD oder ohne Therapie.

Abbildung 10. Therapieregime des gesamten Patientengutes: ACPA-quantitativ.



Dargestellt sind ACPA (U/ml) im Median der verschiedenen Therapiestrategien zu beiden Zeitpunkten.

- I. Ohne Therapie, $p = 0,761$
- II. DMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie, $p = 0,613$
- III. Biologika als Mono- oder Kombinationstherapie, $p = 0,392$

Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit * gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.7.2.1 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG -PREDNISOLON-MONO-/KOMBINATIONSTHERAPIE UND ACPA-KONZENTRATION

Patienten mit hochpositiven ACPA oder mit einer variierenden ACPA-Konzentration erhielten zu je einem Drittel eine Therapie mit DMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie

und eine Biologika als Mono- oder Kombinationstherapie (Tabelle 25).

Table 25. Therapiestrategie der unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen zu Studienbeginn (T0)

Therapie	ACPA-Status bei RA-Patienten absolut (%)			
	1 (n = 107)	2 (n = 67)	3 (n = 84)	4 (n = 91)
Ohne Therapie	24 (22,4)	13 (19,4)	15 (17,9)	21 (23,1)
Prednisolon- Monotherapie	29 (27,1)	5 (7,5)	6 (7,1)	11 (11)
DMARD/Prednisolon	36 (33,6)	30 (44,8)	32 (38,1)	30 (33)
Prednisolon/DMARD/Biologikum	18 (16,8)	19 (28,4)	31 (36,9)	30 (33)
Therapien mit Prednisolon insgesamt	83 (78)	54 (80,6)	69 (82)	71 (91)

Dargestellt ist die Therapiestrategie der unterschiedlichen ACPA-Konzentrationen zum Zeitpunkt T0 in absoluter Zahl (und Prozent) der Patientenhäufigkeit.

Gruppe 1: ACPA-negativ (n = 106) < 20 U/ml; Gruppe 2: Moderat ACPA-positiv (n = 67) < 50 U/ml und > 1000 U/ml; Gruppe 3: ACPA-hochpositiv (n = 84): < 1000 U/ml; Gruppe 4: „Variierende“ ACPA-Konzentrationen (n = 91) i.e. sinkende ACPA (n = 45) / steigende ACPA (n = 46).

4.7.2.2 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG- SUBGRUPPENANALYSE DER RA-PATIENTEN: ACPA-KONZENTRATION UNTER BIOLOGIKA-KOMBINATIONSTHERAPIE VERSUS UNTER DMARD-THERAPIE

Es konnte keine statistisch signifikante Veränderung der ACPA unterschiedlicher Therapieregime von Studienbeginn (T0) zur Verlaufskontrolle (T1) gemessen werden (Tabelle 26).

Tabelle 26. ACPA-Konzentration unter Biologika-Kombinationstherapie versus unter DMARD-Therapie

Therapie		ACPA [U/ml] bei RA-Patienten mit PR > 4 Erosionen/Jahr				
		Studienbeginn (Zeitpunkt T0) n = 57	n	Verlaufskontrolle (Zeitpunkt T1) n = 69	n	p
Ohne Therapie	MW (\pm SA)	635,56 (\pm 954,4)	9	795,6 (\pm 872,3)	11	0,700
	MD	113		718		
DMARD/ Prednisolon	MW (\pm SA)	807,15 (\pm 976,9)	20	852,67 (\pm 1035,6)	30	0,877
	MD	385		405		
Prednisolon/ DMARD/ Biologikum	MW (\pm SA)	1127,57 (\pm 1115,6)	9	1195,61 (\pm 1057)	11	0,816
	MD	698,5		1017		

Dargestellt ist die ACPA-Konzentration [U/ml] in Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA), Median (MD) zu Studienbeginn (T0) und in der Verlaufskontrolle (T1) bei Patienten mit einer hohen Progressionsrate PR > 4 Erosionen/Jahr unter Therapieregime zu Studienbeginn (T0).

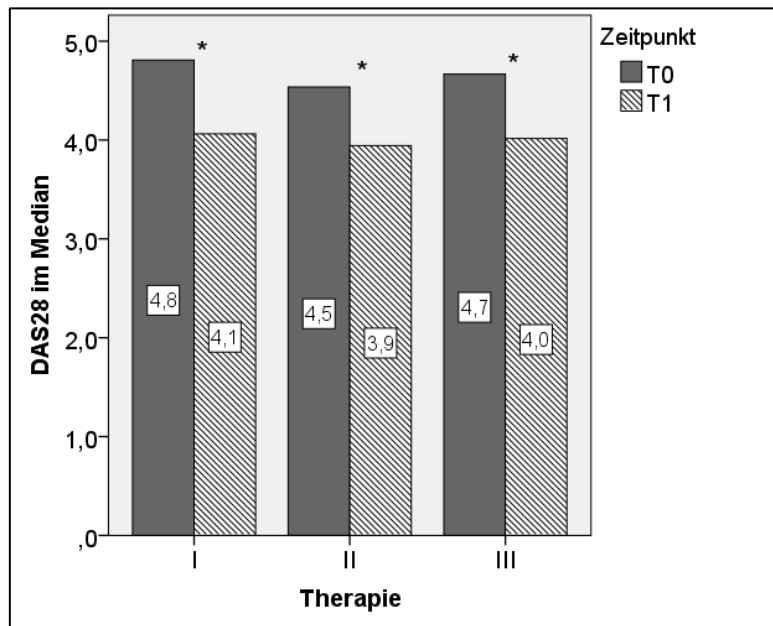
Berechnung der Progressionsrate PR (in Erosionen /Jahr): Erosionen zum Zeitpunkt T1/Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren.

Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit* gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.7.3 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG -DAS28

Bei Patienten unterschiedlicher Therapiestrategie konnte eine statistisch signifikante Senkung des DAS28 ermittelt werden (Abb.11).

Abbildung 11. Therapieregime des gesamten Patientengutes: DAS28 quantitativ



Dargestellt ist der Krankheitsaktivitätsscore DAS28 im Median der verschiedenen Therapiestrategien zu beiden Zeitpunkten.

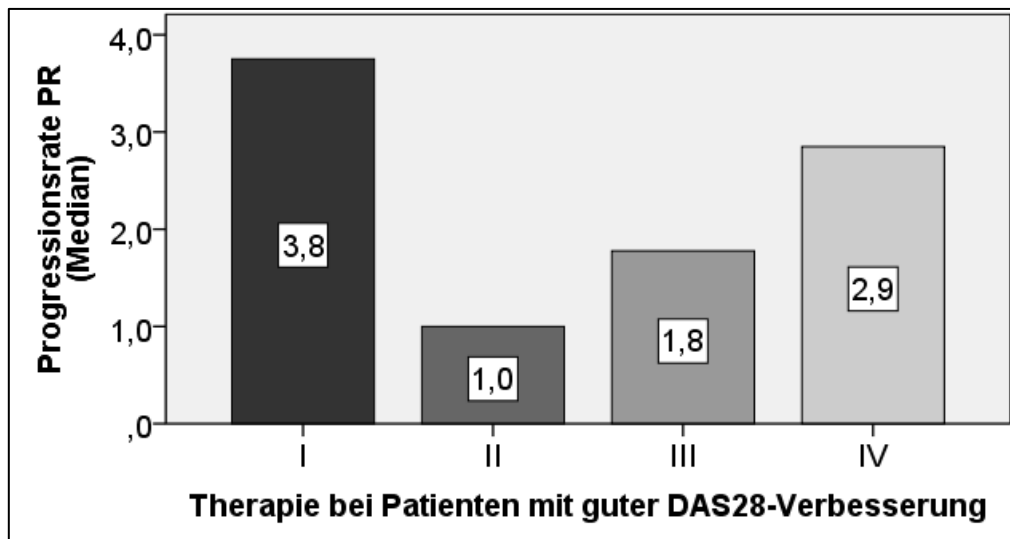
- I. Ohne Therapie, $p = 0,06^*$
- II. DMARDs als Mono- oder Kombinationstherapie, $p \leq 0,0001^*$
- III. Biologika als Mono- oder Kombinationstherapie, $p = 0,023^*$

Signifikanzniveau p bei $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant (s) und Werte mit* gekennzeichnet, $\alpha > 0,05$ nicht signifikant (ns).

4.7.3.1 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG- SUBGRUPPENANALYSE DER RA-PATIENTEN MIT KLINISCH-RELEVANTEM DAS28-ABFALL: PROGRESSIONSRATE (PR)

Bei alleiniger Subgruppenanalyse der RA-Patienten mit einer klinisch-relevanten DAS28-Besserung (DAS28-Differenz $> 1,2$ bei der Verlaufskontrolle) war eine höhere Progressionsrate bei Patienten ohne Therapie zu beobachten als bei Patienten unter Therapie (Abb. 12).

Abbildung 12. Progressionsrate unterschiedlicher Therapie-Strategien bei RA-Patienten mit klinisch-relevantem DAS28-Abfall.



Dargestellt ist die Progressionsrate PR (Median), differenziert nach den unterschiedlichen Therapie-Regimen zum Zeitpunkt T0 bei RA-Patienten mit einer klinisch-relevanten DAS28-Verbesserung (Differenz > 1,2) im Verlauf.

- I. Ohne Therapie
- II. Prednisolon-Monotherapie
- III. Prednisolon/DMARD
- IV. Prednisolon/DMARD/Biologikum

P = 0,578 (ns) zwischen PR und Therapiestrategie.

Berechnung der Progressionsrate PR (in Erosionen /Jahr): Erosionen zum Zeitpunkt T1/Anzahl der Krankheitsdauer in Jahren.

5. DISKUSSION

Die retrospektive Beurteilung des radiologischen Verlaufes mit dem *modifizierten Sharp/van der Heijde-Erosionsscore* und die systematische Gruppierung des hier untersuchten Patientengutes (Durchschnittsalter von $58,2 \pm 0,7$ Jahren und mittlere Krankheitsdauer von $7,9 \text{ Jahren} \pm 0,5 \text{ Jahre}$) mittels quantitativ bestimmter ACPA ergab eine im Verlauf sich abzeichnende, erhöhte radiologische Progression bei ACPA-positiven RA-Patienten im Vergleich zu ACPA-negativen RA-Patienten. Das hier untersuchte, unselektierte Patientengut unterschied sich von RA-Patienten anderer internationaler Studien [34] [35] [36] durch Einbeziehung von Subgruppen mit einer zu Untersuchungsbeginn bereits manifesten erosiven Polyarthritiden, einer längeren Krankheitsdauer und vorbestehenden Therapien.

Korrelieren die retrospektiv analysierten radiologischen Verläufe mit den erhobenen qualitativen und/oder quantitativen ACPA-Messungen bei dem hier untersuchten Patientengut? ACPA-negative RA-Patienten wiesen in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant weniger Erosionen ($p \leq 0,0001$) und eine niedrigere jährliche Progressionsrate (PR $0,6 \text{ Erosionen/Jahr}$, $p \leq 0,0001$) auf als ACPA-positive RA-Patienten (PR $2,5 \text{ Erosionen/Jahr}$). Diese Daten bestätigten die von Visser et al. beschriebene prädiktive Bedeutung des positiven ACPA-Status bei der erosiven Verlaufsform einer RA [20] und die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Shovman et al., die eine statistisch signifikant höhere ACPA-Konzentrationen bei Patienten mit erosiver RA nachwies als bei Patienten mit nicht-erosiver RA [37]. In der hier vorliegenden Arbeit korrelierten die quantitativ bestimmten ACPA-Konzentrationen statistisch signifikant positiv mit der Anzahl an nachgewiesenen Erosionen (T0: $r = 0,37$; T1: $r = 0,40$). Ähnliche Daten publizierte auch die Arbeitsgruppe um Ursum et al. [38], die eine Zunahme des Korrelationskoeffizienten für die Anzahl an auftretenden Erosionen und der gemessenen ACPA-Konzentration im Krankheitsverlauf zeigen konnten.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bzw. positive Korrelation zwischen der im Krankheitsverlauf nachweisbaren Anzahl an Erosionen und den dokumentierten ACPA-Konzentrationen (Gruppen 1 bis 4 je $p < 0,0001$) nachgewiesen werden: Der qualitative ACPA-Status, nicht die quantitativ unterschiedliche Graduierung der Konzentrationshöhe, erwies sich hier als der wesentliche prädiktive Risikofaktor für eine erosive Verlaufsform einer RA mit einer hoher Progressionsrate. Eine Abhängigkeit der ACPA-Messungen vom RF wurde durch Shiozawa et al. weitgehend ausgeschlossen; mittels kumulativen Propability Plots wurde eine ähnliche jährliche Erosions-

Score-Änderung unterschiedlicher ACPA-Konzentrationsgruppen bei ausschließlich RF-negativen Patienten vorgefunden [34].

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen eine Häufung von geringgradigen Erosionsscore-Änderungen auch bei niedrigen ACPA-Konzentrationen. Shiozawa et al. beobachteten eine ähnliche Zunahme an Erosionen im Zusammenhang mit steigenden ACPA-Konzentrationen [34] : Sie unterteilten ein (zumindest) zahlenmäßig gleich großes Kollektiv an RA-Patienten (n = 396) anhand der unterschiedlich hohen ACPA-Konzentration in drei Gruppen: ACPA-negativ (0-4,4 U/ml), niedrig-positiv (4,5-121 U/ml) und hochpositiv (33-121 U/ml) [34]. Die ACPA-negativen RA-Patienten wiesen innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose der RA statistisch signifikant weniger Erosionen auf (Median 1/ 3 Erosionen) als die ACPA „niedrig-positiven“ RA-Patienten (Median 2/ 12 Erosionen) und ACPA „hoch-positiven“ RA-Patienten (Median 3/13 Erosionen) [34]. Dabei war die „hoch-positive“ Gruppe am ehesten mit der in dieser Arbeit definierten Gruppe 2 (ACPA moderat-positiv > 50 und ≤ 1000 U/ml) vergleichbar. Allerdings differiert der publizierte drastische Anstieg der Erosionen bei den RA-Patienten im Frühstadium in der Studie von Shiozawa et al. [39] deutlich von den hier ermittelten, eher stabilen Werten der im Verlauf untersuchten RA-Patienten im Spätstadium, welches am ehesten durch unterschiedliche Patientenkollektive, Krankheitsaktivitäten und Therapiemaßnahmen bedingt sein mag.

In der vorliegenden Arbeit wiesen die RA-Patienten mit im Verlauf ansteigenden ACPA-Titern statistisch signifikant absolut mehr Erosionen auf als das Gesamtkollektiv, allerdings unterschieden sich die Progressionsraten bei den RA-Patienten nicht statistisch signifikant bei steigenden oder sinkenden ACPA-Konzentrationen. Diese Beobachtung steht eher in Kontrast zu den publizierten Ergebnissen von Meyer et al., die in einem kleineren Patientenkollektiv mit RA (n = 99) mit steigenden ACPA-Konzentrationen durchschnittlich mehr Erosionen ($10,5 \pm 0,83$) als in einer Gruppe mit sinkenden ACPA-Konzentrationen ($3,7 \pm 6,0$ Erosionen) nachweisen konnten [40][38]. In der Zusammenschau mögen die hier diskutierten eigenen Resultate dafürsprechen, dass der qualitative ACPA-Status und weniger die Höhe des ACPA-Titers einen prädiktiven Risikofaktor für den erosiven Verlauf einer RA darstellt.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wiesen 25 der 351 RA-Patienten keine Erosionen zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf, welches gemäß den Kriterien von Visser et al. [20] einer „selbstlimitierenden“ oder „persistierend nicht-erosiven“ Verlaufsform einer RA entspräche. Bei den Patienten mit im Verlauf erstmals auftretenden Erosionen konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit serologischen Parameter (ACPA, RF und

CRP) und/oder dem DAS28 (n = 25) ermittelt werden. Tendenziell stützen die Daten die Hypothese, dass fehlende Erosionen und ein fehlender ACPA-Nachweis nach einem zweijährigen Krankheitsverlauf (weiterhin) für einen „milden“ nicht-erosiven Verlauf einer RA sprechen können. Diese Beobachtungen mögen die Arbeitshypothese klinisch unterschiedlicher, pathogenetisch bedingter Krankheitsverläufe bei RA-Patienten bei positiven oder negativen ACPA-Nachweis stützen: Während die bekannte genetische Assoziation der RA zum shared epitope (SE), insbesondere auf den Allelen HLA-DRB1*04 und HLA-DRB1*01, nur bei ACPA-positive Patienten bestätigt werden konnte, weisen ACPA-negative Patienten eine Häufung zum HLA-DRB1*03-Allel auf [16].

Korrelieren erosiver radiologischer Verlauf und Krankheitsaktivität bei der RA? Für die Variablen „Krankheitsdauer“ ($p \leq 0,0001$), „CRP“ ($p \leq 0,013$) und „ACPA-Status“ ($p \leq 0,0001$) konnte in dieser Arbeit eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Erosionsscore bzw. mit einem erosiven Krankheitsverlauf ermittelt werden, nicht dagegen für die Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „RF“ und „DAS28“:

RF und Erosionen. Der RF erwies sich anhand der berechneten Varianzanalyse (s.o.) als nicht geeigneter Verlaufsparemeter für die Einschätzung der Krankheitsaktivität bzw. für die prospektive Einschätzung eines erosiven Verlaufes. Andererseits konnte zum Zeitpunkt des Studienbeginns ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem ermittelten Erosionsscore bei RF-negativen und RF-positiven Patienten (4 vs. 15 Erosionen) gefunden werden. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden Rau et al. [41] in ihrer doppelblinden zwölfmonatigen Studie zur radiologischen Progression bei RF-positiven Patienten mit einer RA im Frühstadium unter der Therapie mit Methotrexat (MTX) vs. Goldnatriumthiomalat einen statistisch signifikant höheren radiologischen Score nach 12 Monaten ($p < 0,05$) und eine statistisch signifikant schnellere radiologische Progression ($p < 0,01$) als bei den parallel untersuchten RF-negativen Patienten.

RF und ACPA. In der vorliegenden Arbeit wurden konstante ACPA-Konzentrationen im Verlauf (Median 20 U/ml) bei den untersuchten RF-negativen Patienten mit erosiver RA im Spätstadium gemessen; auch bei den untersuchten RF-positiven RA-Patienten mit erosivem Verlauf wurden steigende, allerdings statistisch nicht signifikante ACPA-Konzentrationsänderungen (Median 832 vs. 1108 U/ml; T0 und T1) gemessen. Rönneid et al. [42] publizierten demgegenüber bei RA-Patienten im Frühstadium (n = 279) einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied zwischen der Höhe des RF sowie ACPA-positiven (Median 147 U/ml) und ACPA-negativen RA-Patienten (Median 28 U/ml) bei einer

kleineren Patientenkohorte (n = 279). Hiermit im Einklang publizierte die Arbeitsgruppe von Serdaroglu et al. Daten [39], die trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten (n = 40) einen statistisch signifikanten (p = 0,001) Unterschied zwischen der Höhe des RF und dem ACPA-Status bei RA-Patienten ermittelten. Ähnliche Resultate zeigten Vencovský et al.[43] in einer Verlaufsstudie von über 2 Jahre bei Patienten mit einer RA, ebenfalls im Frühstadium (n = 104 Patienten), mittels derer sie die Kombination der Parameter ACPA und IgM-RF als wichtigsten Risikomarker identifizierten und eine Korrelation zwischen ACPA-Titer und dem IgM-RF (r = 0,4; p < 0,001) publizierten; einschränkend sei erwähnt, dass in dieser Studie nur 30 von insgesamt 64 Patienten mit erosiver RA auch seropositiv für beide Autoantikörper waren. Mewar et al. [44] konnten eine Assoziation des shared epitope-Allels bei ACPA-positiven RA-Patienten mit negativen RF-Status nachweisen und postulierten, dass shared epitope -Allele bei RA-Patienten mit radiologischer Progression und positiven ACPA-Status häufiger auftreten. Auch Shiozawa et al. folgerten, dass der Nachweis von ACPA als unabhängiger Risikofaktor für einen erosiven Verlauf zu sehen ist; in statistische Berechnungen mittels sog. Probability Plots konnten sie bei ausschließlich RF-negativen RA-Patienten ähnliche Ergebnisse nachweisen [34] . Zusammenfassend stützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Hypothese, dass der positive RF-Nachweis bei RA-Patienten im Spätstadium mit Erosionen assoziiert sein kann, dieser allerdings keinen geeigneten Verlaufsparemeter darstellt.

C-reaktive Protein (CRP). In der Varianzanalyse der vorliegenden Arbeit wurde für die Variable „CRP“ als Verlaufsparemeter eine hohe statistische Signifikanz für den ermittelten Erosions-Score berechnet. Dies muss nicht im Widerspruch zu den Daten von Serdaroglu et al. [39] stehen, die in ihrem RA-Patientenkollektiv (ausschließlich) 40 RF-positive Frauen untersuchten, mit einer Kontrollgruppe mit Fibromyalgie verglichen und keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem CRP und den radiologischen Erosionen beschrieben. Die statistischen Berechnungen der eigenen Daten zeigten für das CRP keine oder eine nur sehr geringe Korrelation mit den ACPA-Konzentrationsänderungen (T0: r = -0,49, T1: r = 0,143), ähnlich wie in dem untersuchten Patientenkollektiv von Serdaroglu et al., die in ihrem kleinen Patientengut keine statistisch signifikante Korrelation zwischen ACPA und BSG, CRP, VAS und/oder DAS28 fanden [39], während Shiozawa et al. einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Verlaufsbeobachtung des CRP bei ACPA-positiven (Median 1,0 ± 1,4 mg/dl) und ACPA-negativen RA-Patienten (Median 0,4 ± 0,6 mg/dl) beschrieben [34].

Disease activity score 28 (DAS28). Bemerkenswerterweise konnte für den in der klinischen Routine allgemein etablierten Krankheitsaktivitätsparameter DAS28 weder serologisch mit der Variable „DAS28 /ACPA quantitativ/qualitativ“ ($r = -0,062$) noch röntgenmorphologisch mit der Variable „DAS28/Erosionen“ ($r = 0,067$) eine statistisch signifikante Korrelation bei dem eigenen Patientengut nachgewiesen werden. In diesem Kontext konnte bei alleiniger Subgruppenanalyse von RA-Patienten mit einer klinisch-relevanten DAS28-Besserung (DAS28-Differenz $> 1,2$ bei der Verlaufskontrolle) vergleichsweise eine höhere radiologische Progressionsrate bei RA-Patienten ohne als bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie gefunden werden.

Die eigenen Ergebnisse sind zum Teil konkordant mit den publizierten Daten von Rönnelid et al., die allerdings bei der weiteren Verlaufsbeobachtung ihrer untersuchten RA-Patienten im Frühstadium ($n = 279$ Patienten) bei den ACPA-positiven Patienten einen DAS28-Anstieg nach 3 Monaten beobachteten und nach einem Jahr eine statistisch signifikante Differenz für den DAS 28 ($p < 0,05$) zwischen ACPA-positiven und ACPA-negativen RA-Patienten ermittelten [42]. Demgegenüber wurden in der publizierten Analyse des Acht-Jahres-Verlaufes der BeSt-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ACPA-positiven und ACPA-negativen RA-Patienten beschrieben: Im achten Jahr lag der DAS28 bei 4,6 bei den ACPA-negativen RA-Patienten ($n = 184$) und durchschnittlich bei 4,3 bei den ACPA-positiven Patienten ($n = 300$) [45]. Der mittlere DAS28 im 8. Jahr der BeST-Studie entsprach den ermittelten Durchschnittswerten in der hier vorliegenden Arbeit, möglicherweise begründet durch die Krankheitsdauer, die in der vorliegenden Arbeit bei durchschnittlich 7,9 Jahren lag.

Bang et al. konnten eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe des DAS28 und den nachweisbaren MCV-AK beobachten ($p = 0,0003$), allerdings nicht für die ACPA-Konzentrationen ($p = 0,1289$) [22]. Auch Innala et al. fanden zwischen dem DAS28 und Anti-CCP2, -CCP3-Antikörpern keinen statistisch signifikante Unterschied [46]. Ebenso wurden in der Publikation von Serdaroglu et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) der klinischen Krankheitsaktivität (DAS 28, VAS, ESR, CRP) zwischen ACPA-positiven und -negativen Patienten [39], sowie zwischen drei untersuchten Subgruppen mit unterschiedlichen ACPA-Konzentrationsgruppen mit einem konstanten DAS28 von jeweils 5,0 beobachtet. In der vorliegenden Arbeit stieg der DAS28 auch bei höherer ACPA-Konzentration in den drei Subgruppen nicht an (Median zum Zeitpunkt T0 4,6/ 4,5/4,6), während der DAS28 in der Arbeit von Shiozawa et al. bei den RA-Patienten unter der erfolgenden DMARD -Therapie im Verlauf von 2 Jahren in allen Gruppen

(3,3/3,8/4,1) sank und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ACPA-negativen und ACPA hoch-positiven RA-Patienten ($p = 0,00001$) beschrieben wurde[34]. Zusammenfassend konnte in der vorgelegten Arbeit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem DAS28 und dem berechneten Erosionscore und/oder den ermittelten ACPA-Konzentrations-änderungen nachgewiesen werden.

Krankheitsdauer. Erosionen und Krankheitsdauer korrelierten in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant ($r = 0,58/0,57$): Je länger die Krankheitsdauer (in Jahren) beim Patienten, desto höher die Anzahl an Erosionen. Die Krankheitsdauer wurde in den Varianzanalysen als statistisch signifikanter Parameter für die Erosionen ermittelt. Gleichfalls konnte in der vorliegenden Arbeit eine niedrig positive Korrelation zwischen der ACPA-Konzentration und Krankheitsdauer sowohl zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) als auch bei der Verlaufskontrolle (T1) ermittelt werden ($r = 0,25/ r = 0,27$). Mathsson et al. hingegen beschrieben keine Korrelation zwischen ACPA und Krankheitsdauer in einer Beobachtungsstudie über 5 Jahre zum prognostischen Wert der Anti-MCV-AK bei Patienten mit einer RA im Frühstadium ($n = 273$)[23].

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass weitere potentielle Parameter existieren mögen, die als Risikofaktoren einer progressiven RA in Frage kommen könnten und in dieser Arbeit nicht analysiert wurden: (1) Nikotinabusus, insbesondere in Verbindung mit dem shared epitope bei ACPA-Positiven [47], (2) eine mittelschwere bis schwere Parodontitis bei Nichtrauchern, welche das Risiko für die Erkrankung an einer RA um das 2,6 fache erhöhen soll [48], und (3) Adiponectin, insbesondere bei Frauen mit einem BMI < 30 und laufender DMARD-Therapie) [49].

Gibt es prädiktive Risikofaktoren für Patienten, die eine schwere radiologische Progression entwickeln? Die jährliche Progressionsrate (PR) > 4 Erosionen/Jahr ($n = 69$), entsprechend der 75. Perzentile der Progressionsraten des Gesamtkollektives, wurde in der vorliegenden Arbeit als Grenzwert für eine schwere radiologische Progression analysiert. Patienten mit einer Progressionsrate (PR) > 4 Erosionen/Jahr wiesen tendentiell steigende ACPA-Konzentrationen auf, allerdings nicht statistisch signifikant. Eine progressiv erosive Population an RA-Patienten unterschieden auch schon Visser et al. mit der Einteilung in drei Varianten einer RA mit einem persistierend erosiven, persistierend nicht erosiven und selbst-limitierenden Krankheitsverlauf [20]. Patienten mit einer hohen PR wären demnach in der vorliegenden Arbeit definitionsgemäß als Patienten mit einer persistierend erosiven RA zu

diskutieren. Zur Risikoanalyse wurde in der hier vorliegenden Arbeit eine Modifikation des Risiko-Matrix-Modell in Anlehnung an Visser et al. [33] als statistisches Berechnungsmodell verwendet: Das eigene Ergebnis spricht dafür, dass die hier untersuchten RA-Patienten im Spätstadium mit der Kombination aus a) vorbestehenden Erosionen > 4 , b) positiven ACPA- und RF-Status und c) einem $CRP \geq 35$ mg/dl das höchste Risiko für eine rasche progressive Verlaufsform aufwiesen. Dabei unterschied sich das hier retrospektiv untersuchte Patientengut von den prospektiv untersuchten Patienten in der Studie von Visser et al. u.a. durch mehrere Merkmale: In der vorliegenden Arbeit wurde ein unselektiertes Patientengut mit einer mehrheitlich hochaktiven RA (DAS28: $4,6 \pm 1,43$ zum Zeitpunkt T0 vs. $DAS28 \leq 2,4$ bei Visser et al.) untersucht und die untersuchten RA-Patienten in der vorliegenden Arbeit waren bereits vortherapiert. Bei der Studie von Visser et al. wurden hingegen ausschließlich Therapie-naive RA-Patienten gewählt, die zu Studienbeginn in drei Therapiegruppen unterteilt wurden : (1) Methotrexat-Monotherapie, (2) Methotrexat kombiniert mit Prednisolon und (3) Methotrexat und Prednisolon kombiniert mit Infliximab: In der Studie von Visser et al. betrug das ermittelte Risiko einer raschen radiologischen Progression für RA-Patienten, die RF- und ACPA-positiv waren , einen erhöhten CRP-Ausgangswert und zusätzlich bereits eine erosive Verlaufsform aufwiesen, 78% unter der Monotherapie, 42% bei der Kombinationstherapie mit Prednisolon und 34% unter der zusätzlichen Biologika-Therapie mit einem TNF α -Inhibitor (Infliximab).

Mewar et al. postulierten eine starke Assoziation zwischen ACPA, RF und Erosionen ($p < 0,0001$) in einer Querschnittsstudie mit 872 Patienten mit bereits bei Studieneinschluß manifesten Erosionen und einer minimalen Krankheitsdauer von 3 Jahren [44]; dabei wiesen Patienten mit einem gleichzeitig positiven Nachweis von RF und ACPA röntgenologisch den höchsten Larson-Score auf. Ähnlich beschrieben Kuru et al. ein höheres Risiko für eine radiologische Gelenkdestruktion im Falle eines kombiniert positiven Nachweises von RF- und ACPA-Status (odds ratio 25,71, $p = 0,001$)[50]. Manifeste Erosionen, die in der vorliegenden Arbeit bei den hier untersuchten RA-Patienten bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T0) nachgewiesen werden konnten, wurden als weiterer Risikofaktor für eine anhaltende radiologische Progression identifiziert. Erosionen zu Krankheitsbeginn (odds ratio 5,83) gemeinsam mit einem positiven ACPA-Status (odds ratio 9,29) identifizierten Houseman et al. als die aussagekräftigsten Risikofaktoren einer progressiven RA [51]. Nach einer Studie von Machold et al. ($n = 55$) manifestieren sich erosive Veränderungen vornehmlich in den ersten drei Erkrankungsjahren (63,6%), wobei 74,3% der RA-Patienten Erosionen bereits im ersten Jahr und 97,2% der Patienten im zweiten Jahr aufwiesen [52].

In der Zusammenschau bleibt kritisch anzumerken, dass die in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit analysierten Parameter bei einem unselektierten Patientengut unter immunsuppressiven und immunmodulierenden Therapien und mit einer mehrheitlich erosiven RA mit langjährigem Verlauf mit Vorsicht zu interpretieren sind. Dennoch stehen die mittels des modifizierten Risiko-Matrix-Modells ermittelten prädiktiven Risikomarker (1) Erosionen zu Erkrankungsbeginn, (2) positiver RF in Kombination mit positiven ACPA-Status, und (3) ein hohes CRP im Einklang mit den Ergebnissen der prospektiven Studie von Visser et al. und sind praxisrelevant [33]. Die Identifizierung potentieller Risikofaktoren für einen rasch progredienten erosiven Verlauf ist aufgrund der publizierten Datenlage bei einer Diagnose im Frühstadium einer RA möglich; aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse sollte aber auch eine weitere Prognoseabschätzung im Spätstadium bzw. bei einem chronischen Krankheitsverlauf zur Senkung der Erosivität, extraartikulärer Manifestationen und Komorbiditäten mit der Konsequenz einer individualisierten Therapie möglich sein. Eine wiederholte Evaluation der hier genannten Risikofaktoren wären bei Erstdiagnose und in kontrollierbaren Intervallen nach 3 bis 6 Monaten [53] zur Validierung der Prognose in Betracht zu ziehen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand vorliegender Arbeit ist die retrospektive Analyse des röntgenmorphologischen Verlaufes und abzuleitender potentieller Risikofaktoren, die für einen progredienten erosiven Verlauf bei einer etablierten rheumatoiden Arthritis mit langjährigem Verlauf sprechen könnten. Untersucht wurden 351 Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis aus einem unselektierten Patientengut, davon 268 (76,4%) Frauen und 83 (23,6%) Männer mit einem Durchschnittsalter von 58,2 (\pm 0,7) Jahren, die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,9 Jahren (\pm 0,5 Jahre). Mithilfe des modifizierten Sharp/Van der Heijde-Erosions-Scores erfolgten retrospektive Bildanalysen des jeweiligen Röntgenstatus zum Zeitpunkt der ersten definierten Untersuchung (T0) und der Verlaufskontrolle (T1) nach 13 Monaten (Median); dabei wurden die einzelnen Gelenksilhouetten verglichen, die jährliche Progressionsrate (PR) berechnet und mit den in den Krankenunterlagen dokumentierten Labordaten und der dokumentierten und/oder nachträglich berechneten Krankheitsaktivität (DAS28) korreliert. Mit den statistisch ausgewerteten, klinischen, serologischen und röntgenologischen Daten lassen sich die drei in der Zielstellung erhobenen Fragestellungen bzw. Arbeitshypothesen wie folgt beantworten:

1. Bestehen zwischen dem radiologischen Verlauf und dem ACPA-Status, im Speziellen auch der Höhe der ACPA-Konzentration, eine Korrelation?

Patienten mit negativen ACPA-Status wiesen statistisch signifikant weniger Erosionen auf als Patienten mit positivem Nachweis von ACPA. Die jährliche PR unterschied sich statistisch signifikant zwischen ACPA-negativen (0,6 Erosionen/Jahr im Median) und ACPA-positiven RA-Patienten (2,5 Erosionen/Jahr im Median). Die hier vorgelegten Daten demonstrieren eine nichtlineare Beziehung zwischen der ACPA-Konzentration und den Erosionen: Der (qualitative) ACPA-Status, nicht die (quantitative) Graduierung der Konzentrationshöhe der ACPA erwies sich als höchster prädiktiver Risikofaktor für eine erosive Verlaufsform einer RA mit hoher Progressionsrate (PR). RA-Patienten mit im Verlauf ansteigenden ACPA-Konzentrationen wiesen tendenziell mehr Erosionen auf als das Gesamtkollektiv, allerdings konnte für die PR keine statistische Signifikanz bei steigenden und/ oder sinkenden ACPA-Konzentrationen nachgewiesen werden ($p = 0,376$).

2. Korrelieren erosiver radiologischer Verlauf und klinische Krankheitsaktivität bei der RA?

Verglichen wurden die retrospektiv erhobenen röntgenmorphologischen Befunde mit der Krankheitsaktivität (DAS28), dem Alter, der Krankheitsdauer sowie den dokumentierten Laborparametern (ACPA, RF und CRP): Statistisch positive signifikante Korrelationen wurden zwischen den Variablen „Krankheitsdauer“ ($p \leq 0,0001$), „CRP“ ($p \leq 0,015$) und dem „ACPA-Status“ ($p \leq 0,0001$) ermittelt. Dabei zeichnete sich der qualitativ ermittelte ACPA-Status (positiv/negativ) durch eine höhere statistische Signifikanz ab als quantitativ gemessene ACPA-Konzentrationen. Zwischen dem hier radiologisch erhobenen modifizierten Sharp/Van der Heijde-Erosions-Score und den analysierten dokumentierten Variablen „Krankheitsdauer“ und „CRP“ konnten im Krankheitsverlauf retrospektiv statistisch signifikante hohe positive Korrelationen nachgewiesen werden, nicht dagegen für die Variablen „Alter“, „Geschlecht“ oder „RF“. Bemerkenswerterweise konnte für den in der klinischen Routine etablierten Krankheitsaktivitätsparameter DAS28 keine statistisch signifikante positive Korrelation beim Vergleich mit einem serologischen Parameter (Variable „DAS28/ACPA quantitativ/qualitativ“, $r = -0,062$) oder radiologisch mit dem modifizierten Sharp/Van der Heijde-Erosions-Score (Variable „DAS28/Erosionen“, $r = 0,067$) an diesem unselektierten Patientengut ermittelt werden. In diesem Kontext konnte bei der alleinigen Subgruppenanalyse von RA-Patienten mit einer klinisch-relevanten DAS28-Besserung (DAS28-Differenz $> 1,2$ bei der Verlaufskontrolle) vergleichsweise eine höhere radiologische Progressionsrate bei RA-Patienten ohne als bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie gefunden werden.

3. Gibt es prädiktive Risikofaktoren für Patienten, die eine schwere radiologische Progression entwickeln?

Methodisch erfolgte hierzu eine Analyse an 19,7% der untersuchten RA-Patienten, deren Röntgenstatus die höchste jährliche Progressionsrate (PR) > 4 Erosionen/Jahr aufwies, entsprechend der 75. Perzentile der Progressionsraten des Gesamtkollektives mit einem statistischen Berechnungsmodell in Anlehnung an das modifizierte Risiko-Matrix-Modell von Visser et al. (2010). Die hier berechnete Subgruppenanalyse ergab, dass das Risiko für eine rasche progressive Verlaufsform bei diesem unselektierten Patientengut dann erhöht war, wenn serologisch zugleich ein positiver ACPA- und RF-Status und ein erhöhtes CRP ≥ 35 mg/dl (Normwert < 5 mg/l) nachweisbar waren.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2011
- 2 O'Sullivan FX, Fassbender HG, Gay S, Koopman WJ. Etiopathogenesis of the rheumatoid arthritis-like disease in MRL/l mice. I. The histomorphologic basis of joint destruction. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 529 – 536
- 3 Rengel Y, Ospelt C, Gay S. Proteinases in the joint: clinical relevance of proteinases in joint destruction. *Arthritis Res. Ther.* 2007: 221
- 4 Keyszer G, Heer A, Kriegsmann J, Geiler T, Trabandt A, Keyszer M, Gay R, Gay S. Comparative analysis of cathepsin I, cathepsin d, and collagenase messenger rna expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, by in situ hybridization. *Arthritis Rheum.* 38; 1995: 976 – 984
- 5 Haynes DR. Inflammatory cells and bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2007: 104
- 6 Pettit AR, Walsh NC, Manning C. RANKL protein is expressed at the pannus–bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2006; 45: 1068 – 1076
- 7 Hennigan S, Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 767 – 775
- 8 Dhaouadi T, Sfar I, Abelmoula L, Jendoubi-Ayed S, Aouadi H, Ben Abdellah T, Ayed K, Zouari R, Gorgi Y. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. *Tunis Medical* 2007; 85: 991-8.
- 9 Klein K, Gay RE, Gay S. Synoviale Fibroblasten - Hauptakteure bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2016
- 10 Gerd Herold, Hrsg. Innere Medizin. Kapitel Rheumatoide Arthritis; 2010, 629-636
- 11 Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, Hrsg. Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Berlin: Springer; 2008
- 12 Rau R. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. Darmstadt: Steinkopff; 2007, 97-101
- 13 Feist E, Egerer K, Burmester G. Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Rheumatol.* 2007; 66: 212 – 218
- 14 Chang X. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2005; 44: 40 – 50
- 15 Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R. Peptidyl Arginine Deiminase Type 2 (PAD-2) and PAD-4 but Not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 Are Expressed in Rheumatoid Arthritis Synovium in Close Association With Tissue Inflammation. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: pp 3541 – 3553
- 16 Verpoort KN., van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AHM et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3058 – 3062

- 17 Drynda S, Kekow J. Möglichkeiten und Grenzen genomischer Analysen bei rheumatoider Arthritis. *Rheumatol.* 2009; 68: 65 – 68
- 18 Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 659-72.
- 19 Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 380 – 386
- 20 Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: pp 357 – 365
- 21 Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 59 – 64
- 22 Bang H, Egerer K, Gauliard A et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2503 – 2511
- 23 Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 36 – 45
- 24 Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: p. 345 – 351
- 25 Rau R. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. Darmstadt: Steinkopff; 2007, 7-13
- 26 Rau R, Herborn G, Wassenberg S, Hrsg. Atlas radiologischer Scoringmethoden bei der rheumatoiden Arthritis. Stuttgart: Thieme; 2008, 1-2, 6, 42
- 27 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Hrsg. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2007, 7-13
- 28 Borque L, Yago M, Mar C, Rodriguez C. Turbidimetry of Rheumatoid Factor in Serum with a Centrifugal Analyzer. *Clin. Chem.* 1986: 124 – 129
- 29 A. Menarini diagnostics, Hrsg. Rheumatoid Arthritis: Zenit RA CCP. Instruction For Use; 2008
- 30 van der Heijde D, van t'Hof M, van Riel P, van de Putte L. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1993: 538–41.
- 31 Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Krüger K, Kunz R, Lelgemann M, Mau W, Schneider M, Specker C, Zellner M. DGRh-Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Im Internet: <http://dgrh.de/leitliniefruehera.html>; Stand: 03.08.15
- 32 Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel P. 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. *Ann. Rheum. Dis.*; 2009: 954 – 960
- 33 Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK de et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis

- receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1333 – 1337
- 34 Shiozawa K, Kawasaki Y, Yamane T et al. Anticitrullinated Protein Antibody, But Not Its Titer, Is a Predictor of Radiographic Progression and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 694 – 700
 - 35 Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK de, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3381 – 3390
 - 36 Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ et al. Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis. A Randomized Trial. *Ann. Int. Med.* 2012; 156: 329 – 339
 - 37 Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G et al. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin. dev. immunol.* 2005; 12: p. 197 – 202
 - 38 Ursum J, Bos WH, van Dillen N, Dijkmans BAC, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: R8
 - 39 Serdaroglu M, Cakirbay H, Deger O et al. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. int.* 2008; 28: p. 965 – 970
 - 40 Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: p. R40
 - 41 Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early Erosive Rheumatoid Arthritis: 12 month Results from a randomized controlled trial comparing Methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1220 – 1226
 - 42 Rönnlid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Normark B, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann. Rheum. Dis.* 2005: 1744 – 1749
 - 43 Vencovsky J, Macháček S, Sedová L, Kafková J, Gatterová J, Pešáková V, Ružičková S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003: 427 – 430
 - 44 Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: p. R128
 - 45 van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek N et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 71: 245 – 248
 - 46 Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J. Rheumatol.* 2008; 35: p. 1002 – 1008
 - 47 Engelmann R, Müller-Hilke B. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung. *Rheumatol.* 2009; 68: 485 – 490

- 48 Molitor JA, Alonso A, Wener MH, Michalowicz BS, Beck J, Gersuk VH, Buckner JH, Folsom AR. Moderate to Severe Adult Periodontitis Increases Risk of Rheumatoid Arthritis in Non-Smokers and Is Associated with Elevated ACPA Titers: The ARIC Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 399
- 49 Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: p. 1562-8 /201109
- 50 Kuru O, Bilgici A, Birinci A et al. Prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Bratislavske lekarske listy* 2009; 110: p. 650 – 654
- 51 Houseman M, Potter C, Marshall N et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: p. R30
- 52 Machold KP, Stamm TA, Nell VP et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatol.* 2007; 46: p. 342 – 349
- 53 Becker H, Willeke P, Jakobi A M. Welche Parameter beeinflussen die Prognose der rheumatoiden Arthritis? *arthritis und rheuma* 01/2014: pp 11 – 15

DANKSAGUNGEN

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. J. Kekow, für die Bereitstellung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation.

Weiter gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. S. Drynda, Forschungslabor der Klinik für Rheumatologie von der Universität Magdeburg, für ihre zahlreichen Anregungen, Hilfestellungen bei der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics SPSS sowie die Unterstützung bei der Anfertigung der Patientendatei. Des Weiteren gilt meiner großer Dank den verantwortlichen MTAs Frau Susann Dube und Frau Helga Wollenberg im Immunologischen Labor sowie der radiologischen Abteilung der Klinik Vogelsang/Gommern, deren Arbeit ich retrospektiv verwendet habe.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. rer. nat. S. Kropf, Leiter der Biometrie, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Magdeburg, für die ausführliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Dissertation. Ebenso danke ich Frau B. Hentschel, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig, für die Hilfestellung in der Interpretation der biometrischen Daten und bei der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics und Herrn Maas, Medizinisches Rechenzentrum der Uniklinik Magdeburg, für die administrative Unterstützung der jährlichen SPSS-Version.

Mein besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie für Ihre intensive Unterstützung.

EHRENERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Faktoren einer radiologischen Progression der chronisch progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis

in der Helios Fachklinik für Rheumatologie Vogelsang Gommern

mit Unterstützung durch den ärztlichen Direktor und Chefarzt Prof. Dr. med. habil. J.Kekow

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Wismar, den 28.05.2018

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.