

**Das typische röntgenologische Bild der rheumatoiden Arthritis
in Hand- und Vorfußaufnahmen**

-

Analyse einer Patientenkohorte an einem Schwerpunktzentrum

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinische Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marc Fischer

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Krause, Berlin
Prof. Dr. med. Kay-Geert Hermann, Berlin

Datum der Verteidigung: 09.04.2024

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Referat

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine autoimmun-entzündliche Gelenkerkrankung mit chronischem Krankheitsverlauf. Ohne adäquate medikamentöse Behandlung verläuft die Erkrankung progredient und es können irreversible Gelenkdestruktion in multiplen Lokalisationen auftreten.

Im klinischen Alltag wird die Diagnose vorrangig anhand von Symptomatik und laborchemischen und immunerologischen Laborparametern gestellt. Seit Jahrzehnten stellt die konventionelle Radiografie den Goldstandard unter den bildgebenden Verfahren dar. Eine Klassifizierung auf alleiniger Grundlage radiologischer Befunde ist nach den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 möglich. Ein radiologisches Kriterienset zur Klassifikation typischer erosiver Veränderungen fehlte zu diesem Zeitpunkt jedoch. Dieses wurde 2013 von einer Taskforce der EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) nachberichtet.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie ist die Erarbeitung eines Kriteriensets zur röntgenologischen Klassifikation der RA. Es soll die Frage geklärt werden, ob und zu welchem Prozentsatz dieses postulierte röntgenologische Bild bei Patienten mit bereits diagnostizierter RA zu finden ist. Das Studienkollektiv bestand aus 230 Patienten des Universitätsklinikums Halle-Kröllwitz mit der Diagnose einer RA und vorliegenden Röntgenbildern von Händen und/oder Vorfüßen. Circa ein Viertel aller Patienten wies ein typisches RA-Röntgenbild gemäß unserer Definition auf. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten hatte einen seropositiven Status. Es zeigte sich, dass die typischen erosiven Veränderungen meistens bereits bei Erstdiagnose vorlagen und sich nur selten erstmalig im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten.

Die von uns erstellten Röntgenkriterien besitzen in der Klassifikation einer RA eine höhere Sensitivität (25%) als die 2013 veröffentlichten Röntgen-Kriterien der EULAR (16%). Die Spezifität muss in Untersuchungen mit weiteren arthritischen Erkrankungen überprüft werden.

Fischer, Marc: Das typische röntgenologische Bild der rheumatoiden Arthritis in Hand- und Vorfußaufnahmen- Analyse einer Patientenkohorte an einem Schwerpunktzentrum, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2023

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	III
1. Einleitung	1
1.1 Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis	1
1.1.1 Epidemiologie der RA	1
1.1.2 Ätiologie der RA	2
1.1.3 Pathophysiologie der RA	2
1.1.4 Klinisches Bild der RA	3
1.1.4.1 Krankheitsbeginn und Frühstadium	3
1.1.4.2 Stadium der fortgeschrittenen RA	4
1.1.4.3 Extraartikuläre Manifestationen der RA	4
1.1.5 Labordiagnostik der RA	5
1.1.6 Medikamentöse Therapie der RA	6
1.1.6.1 Therapiegrundsätze	6
1.1.6.2 Wirkstoffgruppen in der Therapie der RA	7
1.2 Bildgebung der RA	8
1.2.1 Röntgenologische Scoring-Methoden	12
1.2.2 Typische erosive Befunde der RA	16
2. Zielstellung	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1. Datenerhebung	19
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	22
3.3 Definition des typischen Röntgenbildes der RA	23
3.4 Auswertung der Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen	24
3.5 Datenmanagement und statistische Auswertung	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientenkollektiv	27
4.1.1 Alter, Geschlecht und Serostatus der Studienpatienten	30
4.2 Allgemeine Daten zur Erosivität der Studienpopulation	32
4.2.1 Typisches Röntgenbild im Gesamtkollektiv	32
4.2.2 Aufnahmen zur ED	34
4.2.3 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Antikörper-Titer	35
4.2.4 Röntgenbild in Abhängigkeit von der Antikörper-Konstellation	36
4.2.5 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Geschlecht	37
4.2.6 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Alter bei ED	38
4.2.7 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ED	39
4.3 Lokalisationen der Erosionen	40
4.3.1 Einfluss von Erosionen in PIP-Gelenken auf die Klassifikation	44

4.3.2 Anzahl und Verteilungsmuster der Erosionen: Vergleich zwischen EULAR-Definition und RATVR.	44
4.3.3 Vollständigkeit der Röntgensätze.	46
4.3.4 Verteilung proximaler und distaler Erosionen.	47
4.4 Entwicklung eines erosiven Röntgenbilds im Verlauf	50
4.5 Auswertung der Subgruppen mit LORA und RS3PE-Syndrom.	53
4.6 Auswertung der medikamentösen Therapien.	54
5. Diskussion	56
5.1 Methodenkritik	56
5.1.1 Studienkollektiv	56
5.1.2 Auswertung der Röntgenbilder	58
5.2 Bewertung der Ergebnisse im Vergleich mit der Fachliteratur	59
5.2.1 Kritik am SvdH-Score als Basis für die RA-Klassifikation.	60
5.2.2 Erosivität von RA-Patienten im Anfangsstadium.	61
5.2.3 Entwicklung von Erosionen im Krankheitsverlauf der RA.	62
5.2.4 Diskussion des Symptom- bzw. Krankheitsbeginns in Studien.	63
5.2.5 Radiologische Erosivität und Serostatus.	64
5.2.6 Radiologisch-symmetrische Erosivität bei RA-Patienten.	66
5.2.7 Erosivität im Bereich der Prädilektionsstellen und Gelenkreihen.	67
5.2.8 Erosionen im proximalen und distalen Gelenkkompartiment.	69
6. Zusammenfassung.	71
7. Literaturangaben.	73
8. Thesen	79
Anhang	
Erklärungen	
Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen

a.p.-Aufnahme	anterior-posterior Aufnahme
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
CCP-AK	zyklisch-citrulliniertes-Protein-Antikörper
CMC	Carpometacarpalgelenk
CRP	C-reaktives Protein
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk
DMARD	<i>Disease modifying anti-rheumatic drugs</i>
bDMARD	<i>biological DMARD</i>
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i>
EA	Erstaufnahme
ED	Erstdiagnose
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheum.</i>
FA	Folgeaufnahme
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HWS	Halswirbelsäule
JSN	<i>Joint space narrowing</i>
KI	Kontraindikation
LORA	<i>Late onset rheumatoid arthritis</i>
MCP-Gelenk	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomografie
MTP-Gelenk	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
p.a.-Aufnahme	posterior-anterior-Aufnahme
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PMR	Polymyalgia rheumatica
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
PSU	Processus styloideus ulnae
RA	rheumatoide Arthritis
RATVR	RA-typische Veränderungen im Röntgenbild
RAVVR	RA-vereinbare Veränderungen im Röntgenbild
RF	Rheumafaktor
RS3PE	<i>Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema</i>
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SvdH-Score	Sharp-van-der-Heijde-Score
UKH	Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz
ULN	<i>Upper limit of normal</i>

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) besitzt die höchste Prävalenz unter den autoimmun-entzündlichen Gelenkerkrankungen [1, 2]. Unbehandelt kann sie zu einer chronisch-progredienten Destruktion multipler Gelenke führen. Aufgrund dessen zählen die frühe Diagnosestellung und suffiziente Therapieeinleitung zu den entscheidenden Faktoren für die Prognose des langfristigen Krankheitsverlaufs.

1.1.1 Epidemiologie der RA

Die Prävalenz der RA in Deutschland wird aktuell anhand von öffentlichen Daten der deutschen Krankenkassen auf 0,8% bis 1,2% geschätzt [3]. Im Vergleich dazu wird die Prävalenz in internationalen Studien mit 0,3% bis 1% angegeben [4]. Auffällig hierbei sind geografische Unterschiede. So besteht innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle mit einer um ca. 50 Prozent höheren Prävalenz in nord-europäischen Ländern [1, 5]. Die Geschlechterverteilung bei Patienten mit RA weist einen Überhang bei Frauen auf. Sie sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer [6–8]. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Erkrankungsgipfel sind für Männer zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr, für Frauen zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr beschrieben. Frauen mit einer rheumatoiden Arthritis haben eine im Vergleich mit zur Normalbevölkerung um ca. 50% erhöhte Mortalität [9]. Hauptursachen für die Übersterblichkeit sind kardiovaskuläre Komorbiditäten, es folgen interstitielle Lungenerkrankungen und Malignome. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2002 konnte retrospektiv zwischen 1960 bis 2000 keine signifikante Verbesserung der Mortalitätsraten bei Patienten mit RA nachweisen [6]. Im Kontrast dazu zeigen aktuellere Studien (2016 und 2017) einen Rückgang der Mortalität. Hier sank die Mortalität im Zeitraum von 2001 bis 2014 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose. Als entscheidende Faktoren werden die schnellere Diagnosestellung, der frühzeitigere Therapiebeginn und der Einsatz hochwirksamer Medikamente angeführt [10, 11].

1.1.2 Ätiologie der RA

Die Krankheitsentstehung der RA ist trotz intensiver Forschung bisher nur ansatzweise geklärt. Nach heutigem Wissensstand gibt es zwei wesentliche Gruppen an Risikofaktoren für den Ausbruch der Erkrankung. So trägt einerseits die genetische Disposition bis zu 60% zur Krankheitsentstehung bei. Diese ist durch Vorliegen verschiedener Subtypen von „Human leukocyte antigen-DR-Isotyp“-Allelen (HLA-DR) geprägt [12]. Sämtliche dieser Allele kodieren für das „shared epitope“. Die wichtigsten Vertreter sind HLA-DR1 und HLA-DR4. Letzteres findet sich in 50-60% der Patienten mit seropositiver RA [13]. Andererseits stellen Umweltfaktoren eine wichtige Komponente innerhalb der Krankheitsentwicklung dar. An vorderster Stelle steht das Rauchen. Es erhöht das Risiko zu erkranken signifikant und hat einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [14]. Die Bedeutung von Alkohol, Adipositas, Ernährung und weiteren Umwelttoxinen (z.B. Silikatstäube [15]) sind derzeit Gegenstand der Forschung. Ebenso wird eine erregerbedingte Ursache debattiert. EBV-Infektionen sowie eine Besiedlung des Mundraums bei chronischer Parodontitis durch das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* sind Gegenstand der Diskussion [16–18].

1.1.3 Pathophysiologie der RA

Das typische pathomorphologische Korrelat der RA ist eine Synovialitis in den mit Synovialmembranen ausgekleideten Strukturen. Auslöser ist ein Zusammenspiel aus genetischen, autoimmunologischen und umweltbedingten Faktoren, welche zur Dysregulation des körpereigenen Abwehrsystems und folgend zum Verlust der immunologischen Selbsttoleranz führen. Die Synovialmembran wird im Zuge des inflammatorischen Geschehens von Entzündungszellen infiltriert. Hyperplastische Synovia wird Pannus genannt und kann knochendestruierend im Bereich der Knorpel-Knochen-Grenze einwachsen. Auf zellulärer Ebene spielen autoreaktive T- und B-Lymphozyten eine wichtige Rolle. CD4-T-Zellen scheinen dabei eine führende Position einzunehmen und finden sich in großer Anzahl in der Synovialis von RA-Patienten. Unter den Effektorzellen sorgen insbesondere Th17-Zellen für

die Sezernierung inflammatorischer Zytokine [19]. Interleukine (z.B.: IL-1, -6 und -17) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-a) führen zu lokalen Entzündungen. Mittlerweile wurden die zugehörigen Rezeptoren als Ziele für medikamentöse Therapieoptionen (z.B. TNF-a-Inhibitoren) ausgemacht. Außerdem wird eine gestörte Suppression von Th-1-, Th-2- und Th-17-Zellen durch regulatorische T-Zellen diskutiert. Zu Plasmazellen differenzierte B-Zellen produzieren Antikörper, wie zum Beispiel den Rheumafaktor (RF) oder Anti-Citrullin-Peptid-Antikörper (CCP-AK) – ein weiterer Beleg für das Vorliegen einer autoimmunen Komponente. Die spezifische pathophysiologische Bedeutung dieser Antikörper ist bisher nicht vollständig geklärt.

1.1.4 Klinisches Bild der RA

1.1.4.1 Krankheitsbeginn und Frühstadium

Die RA kann Gelenke, Sehnenscheiden und Bursen befallen. Sie beginnt in den meisten Fällen als Oligo- oder Polyarthritits. Zu Anfang sind typischerweise die Metacarpophalangealgelenke (MCP-Gelenke), die proximalen Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke) und die Handgelenke betroffen. Die distalen Interphalangealgelenke (DIP-Gelenke) bleiben üblicherweise ausgespart und sind im späteren Verlauf nur selten betroffen. Neben den Händen können initial die Gelenke des Vorfußes, insbesondere die Metatarsophalangealgelenke (MTP-Gelenke), involviert sein. Weitere Begleiterscheinungen können Tendovaginitiden, Bursitiden und unspezifische Myalgien sein. Anamnestisch geben betroffene Patienten eine langanhaltende Morgensteifigkeit der Gelenke, Abgeschlagenheit und Fatigue-Symptomatik, selten auch Fieber und Gewichtsverlust an. In der klinischen Untersuchung sind betroffene Gelenke geschwollen, überwärmt und druckschmerzhaft. Lässt sich dieser Schmerz im Bereich der MCP-Gelenke durch Querdruck auslösen, spricht man von einem positiven Gaenslen-Zeichen. Ein subakuter Beginn über mehrere Wochen bis zu einigen Monaten ist typisch.

1.1.4.2 Stadium der fortgeschrittenen RA

Eine unbehandelte oder therapierefraktäre RA verläuft progredient-chronisch und gelenkdestruierend. Im Verlauf entwickelt sich ein zunehmend symmetrisches Befallsmuster der Gelenke. Bleibende Folgeschäden sind (Sub)-Luxationen oder Ankylosen der Gelenke sowie Fingerfehlstellungen (Schwanenhals-, Knopfloch- und 90-90-Deformität). Ein weiteres Zeichen für den Progress der RA im Bereich der Hände ist die Ulnardeviation in den MCP-Gelenken. Am Fuß treten Fehlstellungen auf (z.B. Krallen- und Hammerzehen, Halux valgus, Pes planovalgus). Im späteren Verlauf können auch größere Gelenke betroffen sein. An der unteren Extremität ist in den meisten Fällen das Kniegelenk involviert. Dort ist die Ausbildung einer Baker-Zyste, eine flüssigkeitsgefüllte Aussackung der dorsalen Gelenkkapsel, möglich. Aufgrund von Fehlstellungen und -belastung können sich sekundär-arthrotische Veränderungen in betroffenen Gelenken ausbilden. Selten, aber gefährlich ist der Befall der Halswirbelsäule. In diesem Bereich kann eine Dislokation, in Abhängigkeit von der Höhe, zu einer Paraplegie bis hin zur potentiell lebensbedrohlichen Atemlähmung führen.

1.1.4.3 Extraartikuläre Manifestationen der RA

Der extraartikuläre Befall spiegelt den Charakter der RA als Systemerkrankung wider. Rheumaknoten bilden sich im Subkutangewebe aus und zählen zu den häufigeren Erscheinungen. Bevorzugt kommen sie an Lokalisationen mit erhöhter mechanischer Belastung vor, zum Beispiel an den Streckseiten der Arme und Finger. Rheumaknoten können zudem in der Lunge oder dem Myokard auftreten. Eine pulmonale Beteiligung im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ist möglich. Im Bereich der kleinen und mittleren Gefäße kann sich eine vaskulitische Verlaufsform der RA manifestieren. Sind nervenversorgende Gefäße betroffen, entwickelt sich das Bild einer Neuropathie. Das Auftreten von extraartikulären Manifestationen, besonders von Rheumaknoten, ist meistens mit einem hohen Rheumafaktor-Titer assoziiert. Eine signifikante Assoziation zwischen extraartikulären Manifestationen und positiven CCP-Antikörpern konnte bisher nicht nachgewiesen werden [20].

1.1.5 Labordiagnostik der RA

Die Diagnose einer RA erfolgt durch Zusammenschau von Anamnese, Symptomatik, sowie pathologischen Veränderungen im radiologischen Bild und laborchemischen Parametern. Einzelne Labormarker haben eine hohe diagnostische Relevanz. Einer der beiden wichtigsten Vertreter ist der Rheumafaktor (RF) - ein Antikörper gegen den Fc-Teil von Immunglobulinen. Dieser wurde 1939 durch den Norweger Erik Waaler erstbeschrieben [21]. Der RF ist bei ca. 60-85% der Patienten mit RA zu finden [22] und kann unter anderem in Serum, Synovialflüssigkeit und der Synovialmembran nachgewiesen werden [23]. Die Spezifität des im IgM-ELISA gemessenen RF liegt bei ca. 80% und die Sensitivität knapp unter 70% [24]. Falsch-positive Werte kommen gehäuft bei chronischen Infektionen, Malignomen und anderen rheumatologischen Erkrankungen vor. Asymptomatische Personen können ebenfalls einen erhöhten RF-Titer vorweisen. Dabei herrschen weltweit regionale Unterschiede in der Prävalenz vor. So variiert die Prävalenz des RF bei gesunden Individuen von ca. 3% in einer finnischen Population, über 4% bei Kaukasiern bis hin zu ca. 30% in indianischen Stämmen Nordamerikas [25–27]. Zudem ist bekannt, dass eine in Abhängigkeit vom Lebensalter steigende Prävalenz des RF besteht.

Der zweite Marker gehört zur Gruppe der Anti-Citrullin-Peptid-Antikörper (ACPA – antibodies against citrullinated protein antigens). Bei der RA werden diagnostisch überwiegend Antikörper gegen cyclisch-citrulliniertes Peptid (CCP-Antikörper) eingesetzt. Im Gegensatz zum RF weist dieser eine höhere Spezifität (über 95%) bei vergleichbarer Sensitivität auf [28]. Darüber hinaus zeigten Studien, dass vorliegende CCP-Antikörper bei gesunden Patienten mit der Entwicklung einer erosiv verlaufenden RA assoziiert sind [29, 30]. Gleiches gilt für den RF. Bei Patienten mit Gelenkschmerzen geht ein zeitgleicher Nachweis beider Antikörper mit einer Spezifität von 98% für das spätere Auftreten einer RA einher [28]. Patienten mit positiven CCP-Antikörpern und RF haben nicht nur eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA, sondern sind ebenfalls für einen aggressiven und gelenkdestruktiven Verlauf prädestiniert.

Ein weiterer hoch-spezifischer ACPA-Antikörper bei Patienten mit RA richtet sich gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin. Mathsson et al. berichten von einem höheren prädiktiven Wert als CCP-Antikörper in Bezug auf die Entwicklung von Gelenkerosionen [31]. Demzufolge scheinen MCV-Antikörper generell ein guter serologischer Prädiktor für die Schwere des Krankheitsverlaufs zu sein [32]. Neben der spezifischen Immunserologie kommen weitere unspezifische Laborveränderungen im Rahmen einer chronisch-entzündlichen Erkrankung vor (Anämie, Thrombozytose, Erhöhung von Ferritin, C-reaktives Protein).

1.1.6 Medikamentöse Therapie der RA

1.1.6.1 Therapiegrundsätze

Die RA ist eine chronisch-progrediente unheilbare Erkrankung. Primäres Ziel der medikamentösen Therapien ist die vollständige Krankheitsremission. Sollte diese nicht erreicht werden, so liegen die Bestrebungen darin, den klinischen Progress einzudämmen und eine dauerhaft niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Bei Verfehlen gesetzter Therapieziele ist eine Intensivierung des bisherigen Therapieregimes notwendig, um langfristig-destruktive Folgeschäden abzuwenden. Der Therapiebeginn wird nach den Leitlinienempfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR 2017 und 2019) und der deutschen rheumatologischen Fachgesellschaft (DGRh 2019) innerhalb der ersten drei Monate nach Erstmanifestation empfohlen [33–35]. Die Grundlage einer effektiven Remissionseinleitung ist die immunmodulierende Basistherapie. Der therapeutische Verlauf und Erfolg kann mithilfe von Krankheitsaktivitätsparametern wie dem Disease Activity-Score an 28 Gelenken (DAS-28) ermittelt werden. Eine klinische Verbesserung von mindestens 50% innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiestart ist von der EULAR als Therapieziel definiert worden [33]. Die Erfassung einzelner Gelenkfunktionen sowie der veränderten Lebensqualität ergänzen das Gesamtbild. Der radiologische Progress stellt einen weiteren objektivierbaren Befund in der Langzeitkontrolle dar.

1.1.6.2 Wirkstoffgruppen in der Therapie der RA

Nach Diagnose einer RA ist der Beginn einer Basistherapie indiziert. Dabei kommen DMARDs (Disease modifying anti-rheumatic drugs) zum Einsatz. Eine führende Rolle übernehmen die conventional synthetic DMARDs (csDMARD). Beispiele für diese Gruppe sind Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Leflunomid. MTX gilt als ‚anchor drug‘ in der Therapie der RA und sollte, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, als erstes Basistherapeutikum genutzt werden. Die entsprechende Empfehlung wird von den Fachgesellschaften der EULAR und DGRh gegeben [33, 34]. MTX reduziert das Auftreten von Komorbiditäten und senkt die Mortalität [36]. Sollte sich unter begonnener Therapie mit einem csDMARD kein ausreichendes klinisches Ansprechen bzw. ein rascher Progress der Erkrankung zeigen, so ist die Therapie mit einem biological DMARD (bDMARD) oder targeted synthetic DMARD (tsDMARD) indiziert. In der Klinik häufig eingesetzte Vertreter der bDMARDs sind TNF-alpha-Antikörper (z.B.: Adalimumab, Certolizumab, Infliximab) bzw. TNF-alpha-Rezeptorkonstrukte (Etanercept), B-Zell-Antikörper (Rituximab) sowie Antikörper gegen unterschiedliche Interleukin-Rezeptoren (Anakinra (IL-1); Tocilizumab und Sarilumab (IL-6)). Zu den tsDMARDs gehören Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren. Neben der immunmodulatorischen Therapie sind konventionelle NSAR (nicht steroidale Antirheumatika) und Glukokortikoide regelmäßig in Gebrauch. Die DGRh-Leitlinie von 2018 zur Therapie der RA empfiehlt eine Initialdosis von 30mg Prednisolon täglich mit Reduktion auf eine niedrigere Dosierung innerhalb der folgenden acht Wochen. Die tägliche Zieldosis liegt bei 5mg oder weniger. Die Gesamtdauer der Therapie sollte auf einen Zeitraum von drei bis maximal sechs Monaten begrenzt werden. Sollte eine adäquate Dosisreduktion des Prednisolons aufgrund einer anhaltend unkontrollierten Krankheitsaktivität nicht möglich sein, so ist die Umstellung bzw. Eskalation der Basistherapie auf ein wirksameres Präparat zu prüfen [37].

1.2 Bildgebung der RA

Die konventionelle Röntgenaufnahme von Händen und Füßen in zwei Ebenen ist das im Rahmen der RA-Diagnostik am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren. Die analoge Radiografie etablierte sich spätestens Mitte des 20. Jahrhunderts als bildgebendes Standarddiagnostikum bei Verdacht auf eine RA. Dementsprechend fokussierten sich in jener Zeit wissenschaftliche Arbeiten insbesondere auf die spezifischen röntgenologischen Befunde einer RA sowie die Vor- und Nachteile bestimmter Aufnahmetechniken (a.p.-, p.a.- und Schrägaufnahmen) von Händen und Füßen. Wegweisende Publikationen erschienen Anfang der 50er- bis Anfang der 70er Jahre [8, 38, 39]. Die Publikationen zur Röntgendiagnostik fokussierten sich in den nächsten Jahren zunehmend auf die qualitative und quantitative Erfassung des radiologischen Progresses. Nachdem 1973 das erste Patent für die digitale Radiografie (Eastman Kodak) eingereicht wurde, verdrängte diese Technologie zunehmend die bis dato im klinischen Alltag etablierte analoge Röntgentechnik. Die Vorteile der digitalen Technologie gegenüber analogen Röntgenaufnahmen liegen für den Patienten in einer bis zu 50% reduzierten Strahlenbelastung aufgrund empfindlicher Speichermedien [40]. Aufseiten des Untersuchers ist die Möglichkeit der digitalen Archivierung mit einem verbesserten interdisziplinären Austausch als positiv zu nennen. Zudem liefert die digitale Radiografie einen entscheidenden Vorteil in der Bildauswertung, da die Option der digitalen Nachjustierung eine differenzierte Beurteilung verschiedener Bildareale ermöglicht. Besonders bei RA-Patienten mit analogen Handaufnahmen besteht das Problem, dass die Carpalia und Fingergelenke aufgrund des Strahlengangs unterschiedlich belichtet und kontrastiert werden. Dies führt fast zwangsläufig zur Fehlbelichtung einer der beiden Regionen. Bei digitalen Aufnahmen können Helligkeit und Kontrast nachträglich verändert werden, sodass die Carpalia und Fingergelenke in derselben Aufnahme getrennt voneinander beurteilt und auf radiologische Zeichen der RA untersucht werden können.

Röntgenologische Früh- und Spätzeichen der RA

Zu den röntgenologischen Frühzeichen der RA gehören periartikuläre Weichteilschwellungen [41] sowie eine gelenknahe bandförmige Demineralisation, welche auch als arthritisches Kollateralphänomen bezeichnet wird [42]. Außerdem können im Frühstadium der Erkrankung sog. Präerosionen auftreten, welche bereits 1964 von Berens et al. als sog. „Dot-Dash-Sign“ beschrieben wurden und sich als Ausdünnung der Grenzlamelle mit wiederkehrenden minimalen Konturunterbrechungen präsentieren [43]. Diese Präerosionen entstehen meistens im Bereich der knorpellosen Übergangszone zwischen Knochen und Synovialis („bare areas“) [44]. Demgegenüber stehen die radiologischen Spätzeichen einer RA, welche den destruktiven Verlauf der Erkrankung widerspiegeln. Hierzu zählen hochgradig erosiv-destruierte Gelenke, Subluxationen und Luxationen sowie Ankylosen. Das Os carpale (s. Anhang 1) ist die häufigste Ankylose bei RA-Patienten [45]. Des Weiteren kann nach Dihlmann zwischen direkten und indirekten Arthritiszeichen im Röntgenbild unterschieden werden (Tab. 1) [46].

Tabelle 1 Arthritiszeichen nach Dihlmann

Indirekte Arthritiszeichen	Direkte Arthritiszeichen
1. periartikuläre Weichteilschwellung	1. Ausdünnung der Grenzlamelle
2. Arthritisches Kollateralphänomen (bandförmig gelenknahe Osteopenie)	2. Erosion als Unterbrechung der Kortikalis (mindestens 1mm)
	3. Signalzysten (orthograd getroffene Erosionen)
	4. Symmetrische Gelenkspaltverschmälerung
	5. (Sub)-Luxationen, Ankylose (Spätzeichen)

Die 2019 von der DGRh veröffentlichte S3-Leitlinie zum Management der frühen RA enthält Empfehlungen zum Einsatz der Röntgendiagnostik. Initiale Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen (a.p.-Projektion und ggf. Schrägaufnahmen) sollten bereits bei klinischem Verdacht auf eine RA angefertigt werden und bilden den Ausgangszustand der Gelenke ab. Im Falle einer aktiven

RA werden Verlaufskontrollen nach sechs und zwölf Monaten, danach in jährlichem Abstand empfohlen. Zwischenzeitliche Verlaufskontrollen sollten nur erfolgen, wenn sich die Krankheit weiterhin aktiv zeigt oder der radiologische Therapieeffekt (Eindämmung der erosiven Progression) verifiziert werden soll [47]. Die Kommission „Bildgebende Verfahren“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie schließt sich diesen Empfehlungen an. Es wird zudem eine Ausweitung des Röntgenintervalls nach 12 Monaten bei wenig aktiver RA auf 2 oder mehr Jahre empfohlen [48]. Außerdem soll die erste Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule (HWS) spätestens 3 – 4 Jahre nach Krankheitsbeginn erfolgen. Bei hoch-erosiven Patienten oder neu hinzugetretener Symptomatik (z.B. Nackenschmerz, neurologische Ausfälle) sind frühere Aufnahmen der HWS indiziert. Patienten mit peripher destruktivem Verlauf sollten röntgenologische HWS-Kontrollen aller 3 Jahre erhalten. In Fällen von mildereren Krankheitsverläufen kann das Kontrollintervall ausgedehnt werden.

Im Vergleich unterschiedlicher Bildgebungsverfahren detektiert das konventionelle Röntgen Erosionen in der Frühphase schlechter als die Kernspintomografie und Sonografie [49, 50]. Letztere weist nicht nur in der Frühphase, sondern auch im weiteren Verlauf signifikant mehr Erosionen als das Röntgen nach. So wurden in der Studie von Wakefield et al. die Erfassung von Erosionen mittels Sonografie und digitaler Radiografie gegenübergestellt. Die Gruppe fand in Stadien der Früharthritis ca. 6,5-mal mehr, bei manifester RA ca. 3,5-mal mehr Erosionen im Ultraschall als im konventionellen Röntgenbild [51]. Außerdem wurde darüber berichtet, dass die Sensitivität für die Detektion kleiner Erosion in der Sonografie deutlich höher lag. Trotz der im Vergleich geringeren Sensitivität ist das Röntgen im Diagnostikalgorithmus der RA aufgrund der schnellen Durchführbarkeit, kostengünstigen Aufnahme und guter Reproduzierbarkeit unverzichtbar. In den letzten Jahren hat sich der Fokus der Forschung in der Bildgebung zunehmend auf die Frühdiagnostik verschoben. Deshalb konzentrieren sich aktuelle Publikationen auf modernere überlagerungsfreie bildgebende Verfahren wie die Kernspintomografie und Arthrosonografie.

Damit verbunden ist die Hoffnung auf den frühzeitigeren Nachweis von entzündlichen Veränderungen sowie kleinsten anfänglichen Erosionen. Trotz dieser Tendenzen ist das Röntgen bis heute im klinischen Alltag das führende bildgebende Verfahren in der Diagnostik der RA. In der folgenden Tabelle sind die Vor- und Nachteile sowie Kontraindikationen (KI) der einzelnen Untersuchungsmethoden aufgeführt.

Tabelle 2 Vor- und Nachteile sowie Kontraindikationen von Röntgen, Sonografie und MRT

	Vorteile	Nachteile	Kontraindikation
Digitale Radiografie	<ul style="list-style-type: none"> - Verfügbarkeit ↑ - Kosten ↓ - Zeitaufwand ↓ - Reproduzierbarkeit ↑ - hohe Ortsauflösung für Knochenstrukturen (bis 5 Linienpaare/mm) [48] 	<ul style="list-style-type: none"> - Strahlenbelastung ↗ (pro Hand bzw. Vorfuß ca. 0,05 mSv, Vergleich CT-Thorax ca. 10 mSv) [48] - fixierte 2D-Ansicht mit Überlagerungsphänom 	<p>absolute KI: keine</p> <p>relative KI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> -Keine Strahlenbelastung - Kosten ↓ -funktionelle Beurteilung (z.B. Durchblutung) -Dynamische Darstellung 	<ul style="list-style-type: none"> - Reproduzierbarkeit ↔/↓ (untersucherabhängig) - Zeitaufwand ↗ 	<p>absolute KI: keine</p> <p>relative KI: keine</p>
MRT	<ul style="list-style-type: none"> -Keine Strahlenbelastung -funktionelle Beurteilung (z.B. Durchblutung) - überlagerungsfreie Vielschicht-Aufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> - Kosten ↑ - Zeitaufwand ↑ - Verfügbarkeit ↓ - Anfällig für Bildartefakte (Implantate, Bewegung) 	<p>absolute KI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implantate aus ferromagnetischen Metallen (z.B.: Herzschrittmacher etc.) - Metallsplinter in kritischer Lokalisation (z.B. Auge) <p>relative KI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft - KM-Unverträglichkeit - eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30ml/min)

1.2.1 Röntgenologische Scoring-Methoden

Schon früh wurden Scoring-Methoden entwickelt, um strukturelle Schäden und den destruktiven Progress im radiologischen Befund zu quantifizieren. Das erste Scoring-System wurde bereits 1949 von Steinbrocker et al. veröffentlicht [52]. Später wurden weitere Scoring-Methoden veröffentlicht, welche dann im weiteren Verlauf teilweise erneut modifiziert wurden (u.a. Sharp-Score [53] und modifizierter Sharp-Score [54], Larsen-Score [55], Ratingen-Score [56] und Sharp-van-der-Heijde-Score (SvdH-Score) [57]). Tabelle 3 gibt einen vergleichenden Überblick der voran genannten Scoring-Methoden.

In aktuellen Therapiestudien zur RA wird in der Regel der SvdH-Score eingesetzt, um die radiologische Progression zu messen. Der SvdH-Score vergibt Punktwerte für Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung (JSN, engl. *joint space narrowing*) an definierten Gelenken der Hände und Vorfüße.

Insgesamt werden beim SvdH-Score 22 einzelne Gelenke auf Erosionen und Gelenkspaltveränderungen geprüft: PIP2 – 5, IP1 (Daumen), MCP1 – 5, Basis des Os Metacarpale I, Os trapezium, Os scaphoideum, Os lunatum, distaler Radius, distale Ulna (PSU), MTP1 – 5 sowie das IP1 (Großzehe). Für die Gelenkspaltverschmälerung werden folgende 21 Gelenke untersucht: PIP2 – 5, MCP1 – 5, Carpometacarpalgelenke 3 – 4, STT-Gelenk (Scapho-trapezio-trapezoidales Gelenk), Gelenk zwischen Os Scaphoideum/lunatum und Os capitatum, das Radiokarpalgelenk, MTP1 - 5, IP1 (Großzehe) (s. Seite 13 Abbildung 2 und 3). Die DIP-Gelenke der Hand und des Fußes fließen nicht in das Scoring ein.

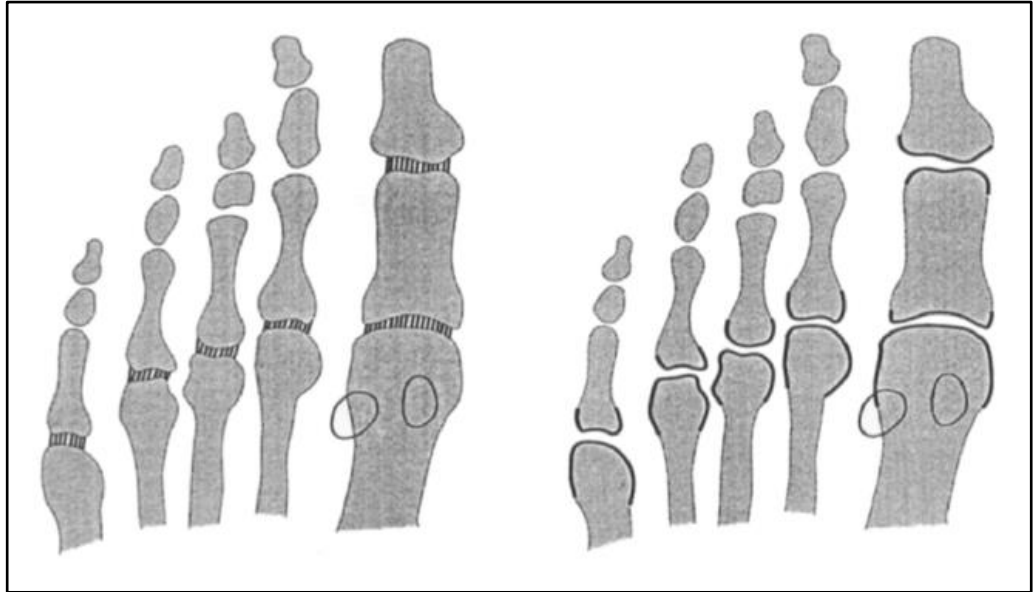


Abb. 2 Original-Darstellung des SvdH-Scoring-Systems [57]
Gelenkspaltverschmälerung (li.) und Erosionen (re.) des Vorfußes

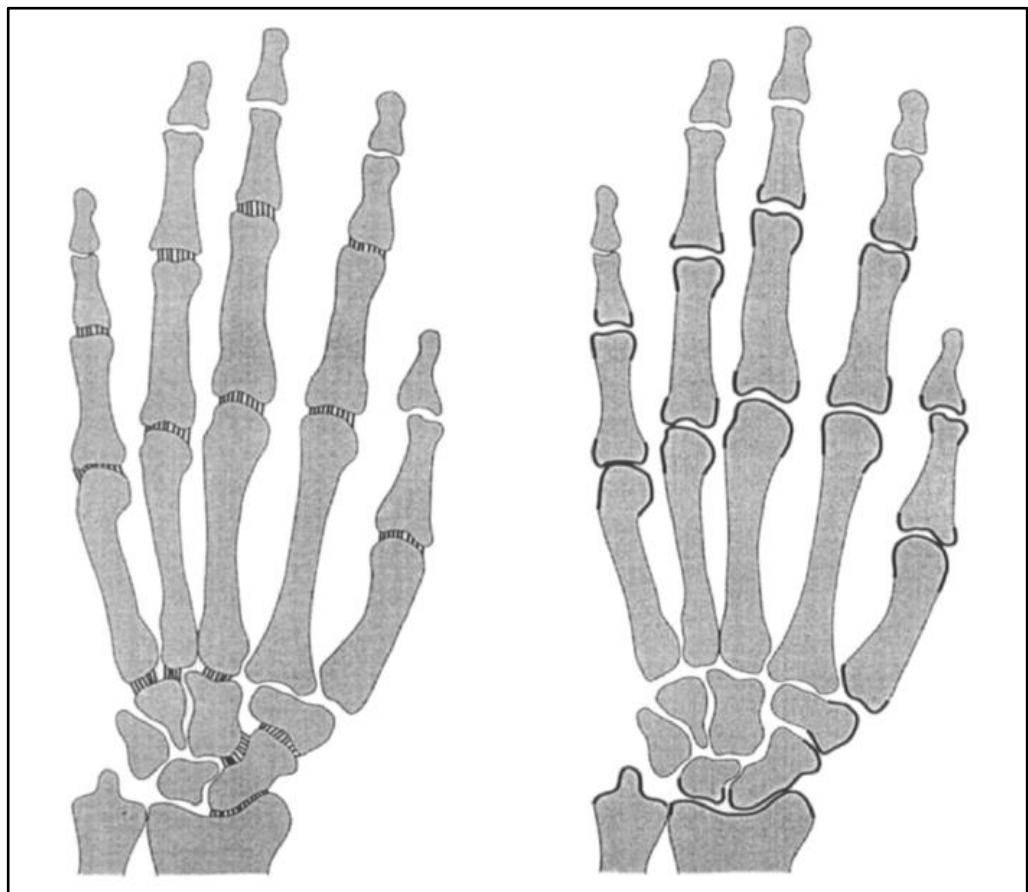


Abb. 3 Original-Darstellung des SvdH-Scoring-Systems [57]
Gelenkspaltverschmälerung (li.) und Erosionen (re.) der Hand

Tabelle 3 Charakteristika sowie Vor- und Nachteile verschiedener radiologischer Scoringmethoden für die RA [58]

	Charakteristika	Vorteile	Nachteile
Larsen-Score (1977)	Beurteilung von: Erosion und JSN Schweregrade: 0 – 5 Gesamtscore: 0 – 160 Punkte Einbezogene Gelenke: 32 Gelenke an beiden Händen und Vorfüßen	- Vorfüße werden mit beurteilt - Gelenknahe Osteopenie wird berücksichtigt (allerdings nur im 1. Schweregrad, hier jedoch mitbestimmend)	- Erosionen und JSN gehen zusammen in einen Schweregrad ein - fehlende Definition von „kleinen“ und „großen“ Erosionen - Beurteilung des Handgelenks als Ganzes
Modifizierter Sharp-Score (1985)	Beurteilung von: Erosionen und JSN Schweregrade: 0 – 5 (Erosionen) und 0 – 4 (JSN) Gesamtscore: 314 Punkte Einbezogene Gelenke: 36 Gelenke an beiden Händen (je 17 für Erosionen, 18 für JSN)	- getrennte Beurteilung von Erosionen und JSN	- Vorfüße in der initialen Fassung nicht mit einbezogen - Erosion-Schweregrad nur von Anzahl (nicht von Größe) der Erosionen abhängig - keine Wertung von (Sub)-Luxationen
SvdH-Score (1989)	Beurteilung von: Erosionen und JSN Schweregrade: 0 – 5 (Erosionen) und 0 – 4 (JSN) Gesamtscore: 448 Punkte Einbezogene Gelenke: 44 Gelenke an beiden Händen und Vorfüßen	- getrennte Beurteilung von Erosionen und JSN - Vorfüße werden beurteilt - Wertung von (Sub)-Luxationen	- fehlende Definition von „kleinen“ und „längeren“ Erosionen - Übergewichtung von MTP-Erosionen (bis 10 Punkte pro Gelenk)
Ratingen-Score (1998)	Beurteilung von: Erosionen Schweregrade: 0 - 5 Gesamtscore: 0 – 190 Punkte Einbezogene Gelenke: 38 Gelenke an Händen und Vorfüßen	- gleichmäßig prozentuale Graduierung der Schweregrade (20%-Schritte) - Vorfüße werden mit beurteilt	- JSN wird nicht beurteilt - keine Wertung von (Sub)-Luxationen

Radiologische Kriterien zur Differenzierung verschiedener erosiv-verlaufender Gelenkerkrankungen wurden bisher nicht konzipiert. Die klinische Relevanz eines solchen Instruments ergibt sich allerdings mit Hinblick auf die 2010 erstellten Klassifikationskriterien der RA: Neben der Klassifikation anhand klinischer sowie laborchemischer Parameter erlaubt diese nun die Klassifikation einer RA allein anhand des Vorliegens typischer erosiver Veränderungen („*those with erosions typical for RA were deemed to have prima facie evidence of RA and can be classified as such*“) [59].

2013 wurde von einer Taskforce der EULAR ein Muster ‚typischer Erosionen‘ definiert, um die Klassifikation einer RA auf Grundlage von radiologischen Befunden zu ermöglichen [60]. Die untersuchten Patienten entstammten der französischen ESPOIR-Kohorte und der niederländischen Leiden-EAC-Kohorte. Ein besonderes Augenmerk lag auf Patienten mit mutmaßlicher RA im Frühstadium, welche fünf oder weniger Punkte in den klinischen und paraklinischen ACR-2010-Kriterien erreichten. Bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht sowie vorliegenden Röntgenbildern mit ‚typischen‘ Erosionen soll die Klassifikation einer RA ermöglicht werden.

In die Wertung geht jedes einzelne Gelenk ein, welches vom SvdH-Score erfasst wird. Jede Unterbrechung der Kortikalis von mehr als 1 mm wird als Erosion gewertet. Für den Auswertungsprozess ist es irrelevant, ob ein Gelenk einzelne oder multiple Erosionen aufweist. Das Kriterium ‚Erosion‘ ist dichotom veranlagt. Die Definitionskriterien des ‚typischen Röntgenbildes‘ einer RA gelten als erfüllt, wenn mindestens drei verschiedene Gelenke erosiv verändert sind. Bei Vorliegen von mindestens drei erosiv veränderten Gelenken (an Händen und Vorfüßen) lag die Spezifität des Kriteriensets bei über 85%. Die Taskforce legte zuvor fest, dass eine Spezifität von mindestens 80% erreicht werden muss.

Der Einsatz des von der Taskforce konzipierten Kriteriensets in Anlehnung an den SvdH-Score weist im klinischen Einsatz einige Limitationen auf. Primär wurde der SvdH-Score zur Beurteilung des radiologischen Progresses von erosiven Gelenkveränderungen entwickelt. Der Einsatz zur Differenzierung bzw. Klassifikation

von erosiv verlaufenden Gelenkerkrankungen wurde bisher in keiner Studie überprüft. Des Weiteren ist das Scoring-System für die Anwendung in Studien konzipiert worden. Die Komplexität und der Umfang sind für den praktikablen Einsatz im klinischen Alltag eher ungeeignet.

Inwiefern die Ergebnisse der Tasforce über die Gruppe ausgesuchter Früharthritispatienten hinaus generalisierbar ist, bleibt unklar, da diese Patienten eine sehr hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit für die spätere Entwicklung einer RA aufwiesen [61, 62]. Letztlich wurde die Spezifität dieses Instrumentes zum Großteil anhand von Patienten mit undifferenzierter Früharthritits und nicht an Patienten mit gesicherten alternativen Gelenkerkrankungen wie Gicht, systemischer Lupus erythematodes oder Psoriasisarthritis getestet. Unter diesem Aspekt bleibt die beschriebene Spezifität von über 85% für das Vorliegen einer RA zu hinterfragen.

1.2.2 Typische erosive Befunde der RA

In früheren wissenschaftlichen Arbeiten und radiologischen Lehrbüchern sind die durch eine RA besonders häufig betroffenen Gelenke bereits beschrieben worden. Von den Fingergelenken ist in erster Linie die MCP-Reihe, insbesondere die MCP2- und MCP3-Gelenke, betroffen [41, 44]. Erosive Veränderungen lassen sich ebenfalls in den PIP-Gelenken beobachten, am häufigsten im PIP3-Gelenk. Erosionen in DIP-Gelenken werden vom Großteil der Fachliteratur nicht als RA-spezifisch angesehen. Die DIP-Gelenke bei RA-Patienten mit erosivem Verlauf bleiben meistens ausgespart und zeigen nur selten relevante Erosionen [63]. Im Bereich der Carpalia finden sich im frühen Verlauf röntgenologisch nur wenige Erosionen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Beurteilung der knöchernen Strukturen durch Überlappung und Summationseffekte erschwert ist [8]. Einige Studien beschreiben ein Überwiegen von erosiven Vorgänge am Os scaphoideum. [38, 43]. Ein Schwerpunkt für Erosivität des Handgelenkes befindet sich am Processus styloideus ulnae (PSU). In der Studie von Martel et al. (1965) zeigt sich der PSU in ca. 46% der Fälle erosiv verändert [44]. Als Prädilektionsstelle wird

der PSU in mehreren gängigen Lehrbüchern aufgeführt (z.B. in „Rheumatology“ von Hochberg et al. [64]). Besonders häufig ist der mediale Anteil des PSU betroffen [43]. Hier zieht die Sehnenscheide des M. extensor carpi ulnaris entlang, welche im Rahmen von rezidivierenden Tendovaginitiden eine lokal begrenzte Destruktion des PSU induzieren kann.

Neben den Händen sind die Vorfüße eine weitere prädestinierte Lokalisation für die periphere Manifestation einer RA. In ca. 25-77% der RA-Patienten zeigen sich erosive Veränderungen im Vorfuß, bevor Erosionen im Handskelett zu detektieren sind [42, 65]. Laut einer Studie von Brook und Corbett (1977) zeigt sich bei 40% der Patienten eine isolierte Vorfußbeteiligung [65]. Das MTP5-Gelenk nimmt hierbei eine Sonderstellung ein und ist das mit Abstand am häufigsten erodierte Gelenk der MTP-Reihe, besonders bei CCP-AK-positiven Patienten [42, 66, 67]. Im Gegensatz dazu weist das MTP1-Gelenk seltener erosive Veränderungen auf [68]. Die Spezifität von Veränderungen im MTP1-Gelenk ist darüber hinaus zweifelhaft, da eine Arthritis urica, aber auch die häufige MTP1-Arthrose hier Auslöser von Erosionen sein können.

2. Zielstellung

Anhand von Literaturrecherchen zu erosiven Prädilektionsstellen sollen zunächst Kriterien für ein RA-spezifisches Röntgenbild von Händen und Füßen definiert werden. Ein weiteres Ziel ist, die Validität dieser Kriterien an bereits diagnostizierten RA-Patienten zu überprüfen, um zu klären, ob und zu welchem Prozentsatz RA-Patienten diese radiologischen Befunde aufweisen.

Weitere Endpunkte dieser Studie sollten folgende Fragen klären:

1. Welcher Prozentsatz der RA-Patienten weist bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) ein typisches Röntgenbild auf?
2. Hat der Serostatus einen Einfluss auf die Entwicklung des typischen Röntgenbildes?
3. Welche Gelenke sind am häufigsten erosiv verändert?
4. Wie ist die Verteilung von Erosionen innerhalb von PIP-, MCP- und MTP-Gelenken nach proximaler und distaler Lokalisation?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen dem Erkrankungszeitpunkt und der radiologischen Manifestation?
6. Welcher Anteil der RA-Patienten entwickelt erst im Verlauf der Erkrankung ein erosives Röntgenbild?
7. Lässt sich eine Abhängigkeit zwischen typischem Röntgenbild und dem Geschlecht sowie dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisen?
8. Lässt sich eine Abhängigkeit zwischen Serostatus und Auftreten von symmetrisch erosiven Veränderungen nachweisen?

3. Patienten und Methoden

Diese Studie wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg freigegeben (Bearbeitungsnummer: 2019-132, Datum des Ethikvotums: 15.11.2019)

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und wurde monozentrisch durchgeführt. Die Querschnittskohorte setzte sich aus Patienten der internistisch-rheumatologischen Station des Universitätsklinikums Halle (UKH) zusammen.

Zu Beginn wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis Oktober 2018 (Endpunkt der Datenakquise) auf der rheumatologischen Normalstation des UKH behandelt wurden, auf Grundlage einer ICD-10-codierten RA identifiziert. Die codierte Diagnose war Primärvoraussetzung für die Inklusion in unsere Studie. Es wurde nach Patienten mit den ICD-10-Codierungen M05.xx (seropositive chronische Polyarthrit) und M06.xx (sonstige chronische Polyarthrit) gesucht. Dieser digitale Datenpool wurde uns von der hausinternen IT-Abteilung in Form einer Microsoft Excel-Datei zur Verfügung gestellt. Die Arbeitsplattform *ORBIS* wurde für die Patientenrückverfolgung und Recherche in digitalen Arztbriefen sowie eingescannten Dokumenten genutzt. Dies war bis zum Einführungsjahr von *ORBIS* (2006) möglich. Patienten, die vor 2006 stationär behandelt wurden, fanden aufgrund des unverhältnismäßigen Mehraufwandes in der Beschaffung der bis dato verwendeten analogen Papierakten keine Berücksichtigung. Tabelle 4 zeigt, welche Daten im Zuge der Datenerhebung ermittelt wurden. Die Erhebung des Zeitpunktes der Erstdiagnose (ED) der RA war für unsere Arbeit von großer Bedeutung. Dieser Zeitpunkt konnte bei Diagnosestellung im UKH exakt datiert werden. Bei länger zurückliegender bzw. nicht im UKH erfolgter Diagnosestellung konnte das Datum der ED nur erhoben werden, wenn anamnestische Angaben erfasst und in uns vorliegenden Dokumenten ersichtlich wurden. In diesen Fällen variierte die Datengenauigkeit zwischen monats- bis jahresgenauen Zeitangaben. Zur Einordnung solcher Fälle legten wir fest, dass die

Mitte des Zeitraums als Stichtag für die ED gewertet wird. (Beispiel 1: 03/2012 wurde als 15.03.2012 gewertet; Beispiel 2: ED 2012 wurde als 30.06.2012 gewertet).

Die notwendigen Röntgenaufnahmen wurden über das klinikinterne *Picture Archiving and Communication System (PACS)* ermittelt. Das *PACS* dient in unserer Einrichtung seit dem Jahr 2006 der digitalisierten Archivierung durchgeführter Bildgebungen eines Patienten und ermöglicht den späteren Zugriff auf die jeweilige Untersuchung (Röntgen, CT, MRT, etc.). Es wurden radiologische Erstaufnahmen (EA) und Folgeaufnahmen (FA) erfasst. Die EA zum Zeitpunkt der ED wurde als Aufnahme in einem Zeitraum von jeweils drei Monaten vor und nach ED definiert. Davon grenzten sich EA mit einem Abstand von ≥ 6 Monaten nach ED ab. Die wenigen Patienten mit nur einer Röntgenaufnahme im Zeitraum von > 3 bis < 6 Monaten nach ED fanden keinen Eingang in die Studie, da eine eindeutige Gruppenzuteilung nicht möglich war. In unsere Auswertung flossen ausschließlich krankenhausintern entstandene Röntgenbilder ein.

Im Labor-System *ixserv* sichteten wir paraklinische Parameter wie C-reaktives Protein (CRP), RF und CCP-AK. Es wurden jeweils die im Verlauf gemessenen Maximalwerte ermittelt. Entsprechend des ‚*Upper limit of normal*‘ (ULN) der Seromarker wurden die Patienten auf Grundlage der ACR-EULAR-Kriterien von 2010 [48] in folgende drei Gruppen eingeteilt: Seronegativ (RF und CCP-AK negativ, $< \text{ULN}$), niedrig-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv und $\leq 3 \text{ ULN}$) sowie hoch-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv; mindestens ein Wert $> 3 \text{ ULN}$). Des Weiteren erhoben wir Daten über die jeweils etablierten Therapieschemata samt Therapiebeginn. Das Datum des Therapiebeginns wurde entsprechend des Vorgehens bei den Daten zur ED erhoben bzw. festgelegt. Zudem teilten wir die Patienten in zwei Gruppen (Therapiebeginn bis 31.12.2008 und ab 01.01.2009) auf. Die zu Grunde liegende Fragestellung war, ob ein späterer Zeitpunkt der ED und der damit verbundene Therapiebeginn mit effektiveren Therapien einen Einfluss auf die Erosivität hat. Die Daten aus der Kerndokumentation lassen dies

vermuten, da der DAS-28 seit 1997 stetig gesunken ist. Neu erkrankte RA-Patienten weisen seit ca. 2008/2009 im Durchschnitt eine geringe Krankheitsaktivität ($\text{DAS-28} < 3,2$) auf [69].

Tabelle 4 Datenerhebung aus *ORBIS*, *PACS* und *ixserv*

Epidemiologische Daten	Klinische Daten	Labordaten	Radiologische Daten
1. Geschlecht 2. Alter 3. Geburtsdatum 4. Datum der ED 5. Alter bei ED 6. Alter bei letzter FA	1. Therapieschemata in vier Gruppen (csDMARDs ohne MTX MTX Prednisolon b- und ts-DMARDs) 2. Therapiebeginn	1. CRP in mg/l 2. RF in U/ml 3. CCP-AK in U/ml	1. Datum der EA 2. Daten der FA 3. Zeitraum von ED bis zur letzten FA

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Nach Ermittlung der potentiellen Studienpatienten samt individuellen Datensatz (s. Kapitel 3.1) überprüften wir diese hinsichtlich unserer definierten Einschlusskriterien:

- ICD-10-codierte RA (M05.xx und M06.xx)
- Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Röntgenaufnahme
- bekanntes Datum der ED
- Abstand zwischen ED und erster verfügbaren Röntgenaufnahme ≤ 8 Jahre (pragmatische Entscheidung zur Begrenzung der Probandenanzahl)
- mindestens ein Set paariger Röntgen-Einzelaufnahmen der Hände und/oder Vorfüße

Folgend wurden die Studienpatienten auf die von uns definierten Ausschlusskriterien überprüft und gegebenenfalls zensiert:

- Nachvollziehbar dokumentierte Diagnosen, die auf andere rheumatische Erkrankungen hinweisen (und eine RA als Diagnose unwahrscheinlich machten; s. Seite 27 Tabelle 7)
- Patienten mit isolierter *Late onset rheumatoid arthritis* (LORA), *Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema* (RS3PE-Syndrom) und Felty-Syndrom verblieben in der Studie
- Fehlende bzw. nicht nachvollziehbare Labormarker (unklarer RF- und CCP-AK-Status)
- Patienten mit ausschließlich einer Röntgenaufnahme mit einem Abstand von > 3 und < 6 Monaten zur ED (keine stringente Gruppenzuteilung möglich)

Verbleibende Patienten mit mindestens einer paarigen Röntgenaufnahme wurden in die Studie eingeschlossen, sofern die Röntgenbilder definierten Qualitätskriterien (s. Kapitel 3.4) entsprachen.

3.3 Definition des typischen Röntgenbilds der RA

Zur Klärung des vordergründigen Studienziels definierten wir unser eigenes Kriterienset für RA-typische Veränderungen im Röntgenbild (RATVR) sowie ein weiteres Kriterienset für mit RA vereinbare Veränderungen im Röntgenbild (RAVVR, s. Tab. 6). Diese Kriterien wurden zunächst anhand der Fachliteratur erstellt [46, 48, 58, 64, 65, 70] und anschließend in einer Konsensentscheidung von neun Fachärzten für Rheumatologie und zwei Fachärzten für Radiologie bestätigt. Für diese Kriterien reduzierten wir die Anzahl der Gelenke in denen wir detektierte Erosionen als RATVR werteten (s. Tabelle 5). Im Vergleich zum typischen Röntgenbild einer RA laut EULAR-Definition zählten folgende Gelenke nicht zu unserem Kriterienset für ein RATVR: MCP1-Gelenk, Basis des Os metacarpale I, MTP1-4-Gelenk und IP1-Gelenk (Hand und Vorfuß). Im Vergleich zur EULAR-Definition reicht uns eine einzige Erosion in entsprechender Lokalisation aus, insofern sich diese marginal, d. h. an der mutmaßlichen Knochen-Knorpel-Grenze befindet. Außerdem musste eine gelenknahe Osteopenie vorliegen, damit eine Erosion als ‚typische Erosion‘ bei RA gewertet wurde. Gelenkspaltverschmälerungen gingen nicht als vorrangig typisches Kriterium in die RATVR ein.

Tabelle 5 Lokalisation RA-typischer Veränderungen im Röntgenbild

RA-typische Veränderungen im Röntgenbild (RATVR)	1. Erosion in MCP-Gelenken 2-5 (*) Oder/und 2. Erosion in PIP-Gelenken 2-5 (*) Oder/und 3. Erosion im MTP-5-Gelenk (*) Oder/und 4. Erosion am Processus styloideus ulnae und 5. gelenknahe Osteopenie in allen Fällen (1. – 4.)
	<hr/> *(Erosion mit marginaler Lokalisation)

Tabelle 6 Lokalisation mit RA-vereinbarer Veränderungen im Röntgenbild

Mit RA-vereinbare Veränderungen im Röntgenbild (RAVVR)	<ol style="list-style-type: none">1. Erosion des Radius / Scallop-Lesion2. Erosion in MTP-Gelenken 2,3 und 4 (*)3. Ankylosen und4. Sym. Gelenkspaltverschmälerungen ohne Erosion <hr/> <p>*(Erosion mit marginaler Lokalisation)</p>
---	---

3.4 Auswertung der Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen

Für diese Studie erfolgte die Auswertung der Röntgenbilder primär durch den Autor dieser Promotionsarbeit (Marc Fischer). Initial fand eine professionelle Schulung zur Arbeit mit Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße durch einen in der Skelettradiologie erfahrenen Radiologen (Prof. Dr. Klaus Bohndorf) statt. Die endgültige Bewertung der Erosivität der Gelenke wurde als Konsensentscheidung des beteiligten Doktoranden, Herrn OA Dr. Christoph Schäfer (Facharzt für Rheumatologie) sowie Herrn Prof. Dr. Klaus Bohndorf (Facharzt für Radiologie) getroffen.

Bevor die einzelnen Röntgenbilder in die Bewertung kamen, mussten diese die von uns definierten radiologischen Qualitätskriterien erfüllen. Zu Anfang wurde jede Röntgenaufnahme auf Vollständigkeit der zu bewertenden Strukturen überprüft. Das Fehlen relevanter Strukturen führte zur Zensur der Einzelaufnahme. Weiterhin musste ein zentrierter Strahlengang im Röntgenbild bei gleichzeitiger Verkippungsfreiheit der Gelenke vorliegen. Unter Zuhilfenahme der Lokalisation der Sesambeine konnte in den meisten Fällen eine Verkippung einzelner Gelenke verifiziert oder ausgeschlossen werden. Als drittes Kriterium war die freie Einsehbarkeit von Gelenkspalt und –oberflächen entscheidend. Wenn beide Charakteristika aufgrund von Störfaktoren (z. B. Platten- und Schraubenosteosynthese, Zustand nach Umstellungsosteotomien, etc.) nicht beurteilbar waren, wurden diese Aufnahmen zensiert. Zuletzt war eine homogene Belichtung des Röntgenbildes wichtig. Eine starke Unter- oder Überbelichtung der Aufnahmen führte zum Ausschluss, insofern die adäquate Befundung wichtiger Strukturen

dadurch beeinträchtigt wurde. Zur Beurteilung radiologischer Veränderungen benutzten wir anterior-posterior-Aufnahmen (a.p.-Aufnahmen) sowie Schrägaufnahmen der Hände und Vorfüße. Untersucht wurden die Röntgenbilder auf arthritische Kollateralphänomene, Erosionen, Ankylosen, (Sub)-Luxationen und Gelenkspaltverschmälerung. Für die Erfassung von Erosionen hielten wir uns an die Definition nach Larsen [71]. Dieser definierte eine Erosion als sichere Unterbrechung der Kortikalis auf einer Strecke von mindestens 1 mm. Gemäß unseren Vorgaben für RATVR muss eine Erosion zusätzlich im marginalen Gelenkbereich lokalisiert sein und der angrenzende Knochen eine gelenknahe Osteopenie aufweisen. Für eine RA untypische Pathologien wie ein verkalkter Discus triangularis, Kapsel- und Sehnenansatzverkalkungen, osteophytäre Anbauten sowie subchondrale Sklerosierung wurden gesondert erfasst.

Als Basis für die Bewertung der einzelnen Gelenke zogen wir den SvdH-Score heran, da dieser heutzutage der etablierte Standard in wissenschaftlichen Studien zur Bewertung von Erosionen und JSN bei der RA ist. Wir übernahmen die vorgegebenen Bewertungsmaßstäbe für die erosiven Schweregrade und Ausprägung des JSN gemäß Originalveröffentlichung des SvdH-Scores [72].

Neben den von Erosionen betroffenen Gelenken untersuchten wir die Lokalisation der erosiven Veränderungen innerhalb des Gelenkes. Eingang in diese Auswertung fanden Gelenke, deren Anteile aus den Enden strahlenförmiger Finger- und Fußknochen bestehen und somit eine eindeutig proximale sowie distaler Polarität besitzen. Außerdem untersuchten wir die periartikuläre Knochensubstanz der einzelnen Gelenke mit Hinblick auf das Vorliegen einer Osteopenie. Wir legten selbstständig eine dreistufige Klassifikation fest, die Rücksicht auf die qualitative Knochendichte sowie deren Verteilungsmuster berücksichtigte. (G0: normale Knochensubstanz; G1: gelenknahe Osteopenie; G2: generalisierte Osteopenie). Unter Berücksichtigung der voran genannten Bewertungskriterien ergab sich ein Arbeitsalgorithmus, auf dessen Grundlage wir jedes einzelne Röntgenbild bewerteten und somit die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicherten.

3.5 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die im *ORBIS*, *PACS* und *ixserv* erhobenen Daten sowie die Scoring-Ergebnisse der Röntgenbilder wurden mithilfe von *Microsoft Excel 2016* tabellarisch dokumentiert. Im Rahmen der Promotion erfolgte eine statistische Beratung durch apl. Prof. Dr. Andreas Wienke (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik). Zur Erhebung der rein deskriptiven Statistik wurde ebenfalls *Microsoft Excel 2016* genutzt. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich von beobachteten Häufigkeiten wurden mit dem Chi²-Test unter Benutzung von *SPSS V23.0* geprüft.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Zu Beginn der Datenakquise wurden 966 Falldaten mit den ICD-10 Codierungen für eine RA (M05.xx und M06.xx) identifiziert. Nach Kürzung aller Falldoppelungen verblieben 551 einzelne Patienten. Anschließend wurden 65 Patienten aufgrund von dokumentierten Diagnosen ausgeschlossen, die gegen das alleinige Vorliegen einer RA sprachen.

Tabelle 7 Zum Studienausschluss führende Diagnosen

Ausschlussdiagnose	Anzahl
Overlap-Syndrom SLE mit RA	8
Adultes Still-Syndrom	7
Overlap-Syndrom PMR mit LORA	7
Keine dokumentierte RA-Diagnose	6
Overlap-Syndrom PMR mit RS3PE	6
Juvenile idiopathische Arthritis	4
Systemischer Lupus erythematodes	4
Polymyalgia rheumatica	4
Undifferenzierte Oligoarthritis	3
CED-assoziierte Arthritis bei Colitis ulcerosa	3
Nebendiagnose: Psoriasis vulgaris	3
Psoriasis-Arthritis	2
Fingergelenkspolyarthrose	2
HLA-B 27-positive seronegative Spondylarthropathie	2
Overlap-Syndrom M. Bechterew mit RA	1
Overlap Sklerodermie mit seronegativer RA	1
Overlap-Syndrom SLE mit LORA	1
Reaktive Arthritis	1

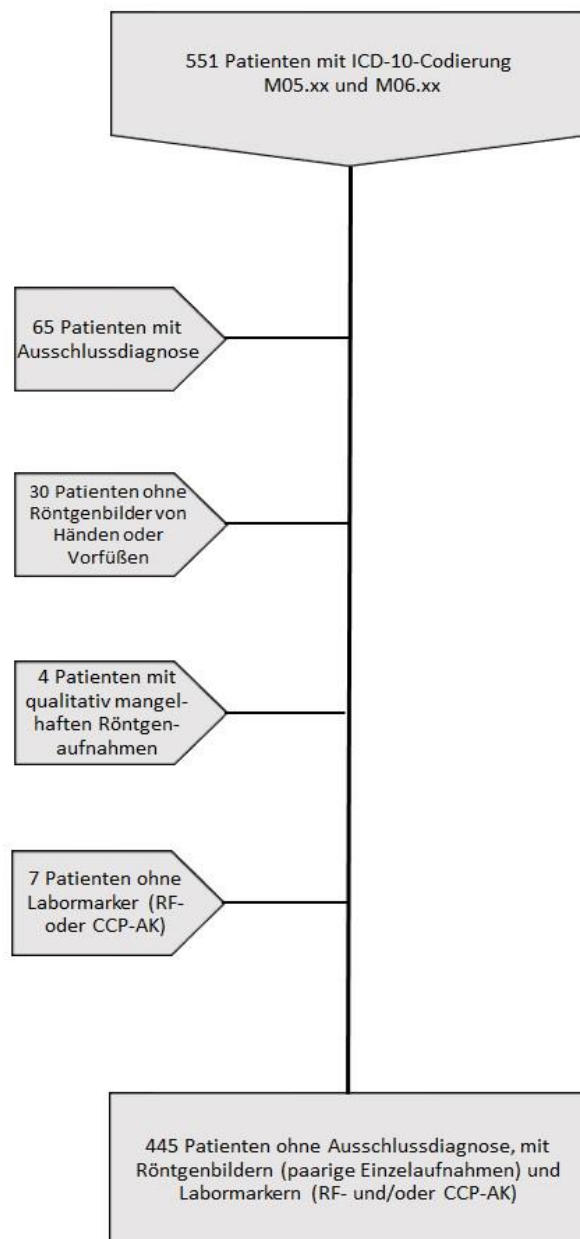


Abb. 4 Zensur der Rohdaten

Von den verbliebenen 486 Patienten zensierten wir weitere 30, da für diese keine paarigen Röntgenaufnahmen von Händen oder Vorfüßen vorlagen. Außerdem wurden vier Patienten ausgeschlossen, da keine der vorhandenen Röntgenaufnahmen unsere radiologischen Einschlusskriterien erfüllte. Sieben Patienten wurden wegen unbekannter RF- und CCP-Antikörper-Werte ausgeschlossen. Es verblieben 445 Patienten im Studienkollektiv.

130 Patienten mit unklarem Datum der ED wurden ausgeschlossen. Bei weiteren 80 lag die ED über acht Jahre vor der röntgenologischen EA, sodass diese ebenfalls zensiert wurden. Zuletzt wurden fünf Patienten aufgrund von einmaligen Aufnahmen im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach ED zensiert, da sie keiner Subgruppe eindeutig zugeordnet werden konnten. Es resultierte ein Studienkollektiv aus 230 Patienten.

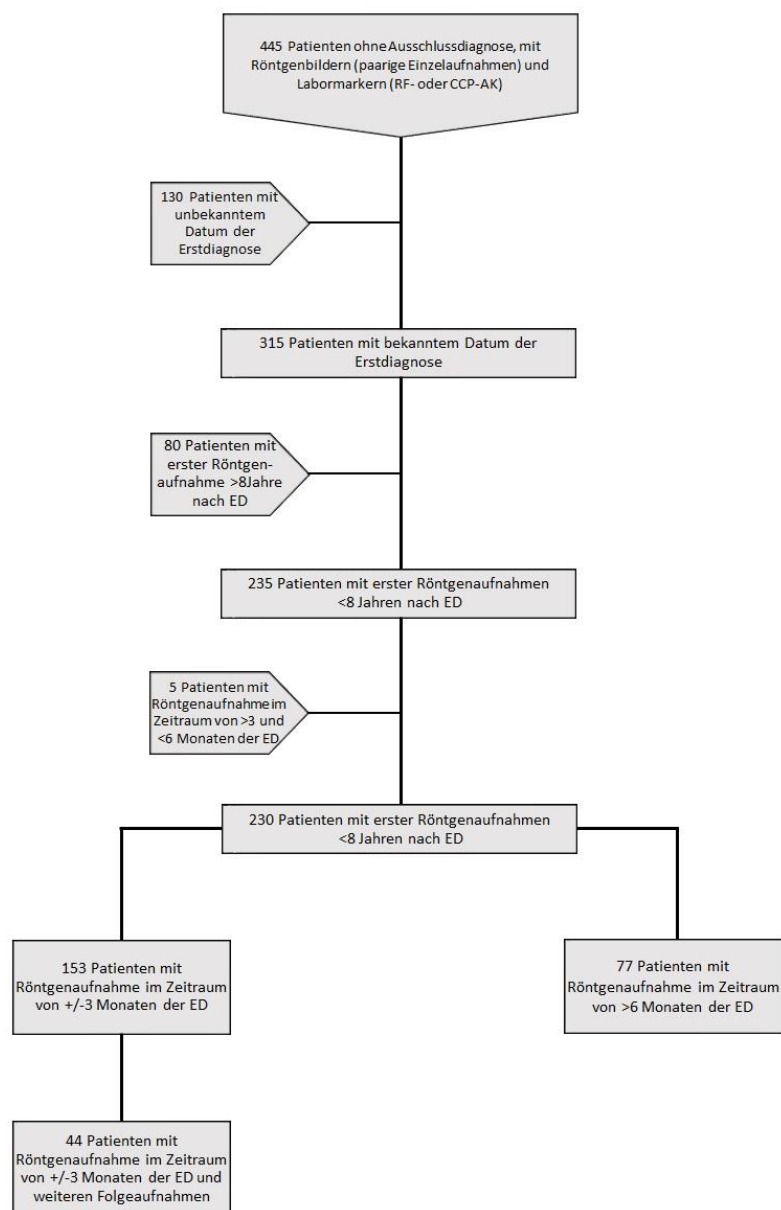


Abb. 5 Zensur der Patienten

Von den insgesamt 230 Patienten liegen für 153 Patienten Röntgenaufnahmen zum Zeitpunkt der ED vor. 44 dieser Gruppe haben zusätzliche FA. Bei den restlichen 77 Patienten erfolgte die erste Röntgenaufnahme frühestens 6 Monate nach ED und gilt somit nicht als EA bei ED. 21 Patienten dieser Gruppe haben weitere FA.

Tabelle 8 Kenndaten des untersuchten Patientenkollektivs (n = 230), weitere Angaben im Text

	Frauen	Männer
Anzahl	153	77
Durchschnittsalter bei Studieneinschluss	67,5 Jahre	70,6 Jahre
Durchschnittsalter bei Erstdiagnose	57,7 Jahre	61,1 Jahre
Mittelwert des Jahres bei Erstdiagnose	2011	2011
Datum der Erstdiagnose		
Erstdiagnose vor 2000	1 (0,6%)	0 (0%)
Erstdiagnose ab 2000-2004	17 (11,1%)	6 (7,8%)
Erstdiagnose ab 2005-2009	41 (26,8%)	23 (29,9%)
Erstdiagnose ab 2010 - 2014	60 (39,2%)	31 (40,3%)
Erstdiagnose ab 2015 - 2017	34 (22,2%)	17 (22,1%)
Serostatus		
Positiv	108 (70,6%)	41 (53,2%)
Negativ	45 (29,4%)	36 (46,8%)
Medikamentöse Therapie		
cDMARD ohne Methotrexat	57 (37,3%)	19 (24,7%)
Davon Mono-Therapie (+Prednisolon)	10 (6,5%)	10 (13,0%)
Methotrexat	122 (79,7%)	47 (61,0%)
Davon Mono-Therapie (+Prednisolon)	68 (44,4%)	36 (23,5%)
Biologikum	46 (30,1%)	14 (18,2%)
Davon Mono-Therapie (+Prednisolon)	3 (2,0%)	1 (1,3%)
Prednisolon	138 (90,2%)	59 (76,6%)
Davon Prednisolon-Monotherapie	10 (6,5%)	14 (18,2%)
Röntgenaufnahmen		
Hände und Vorfüße	142 (92,8%)	70 (90,9%)
Ausschließlich Hände	6 (3,9%)	7 (9,1%)
Ausschließlich Vorfüße	5 (3,3%)	0 (0%)

4.1.1 Alter, Geschlecht und Serostatus der Studienpatienten

Das Verhältnis von Frauen und Männern beträgt 2:1 (153 Frauen, 77 Männer). Das Durchschnittsalter der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Datenauswertung bei 68,5 Jahren (Männer: 70,6 Jahre, Frauen: 67,5 Jahre), zum Zeitpunkt der ED bei 58,8 Jahren (Männer: 61,1 Jahre, Frauen: 57,7 Jahre). Damit beträgt der mittlere Altersunterschied zwischen den Geschlechtern circa drei Jahre in beiden Gruppen. Die Einteilung der Patienten in Altersgruppen (10-Jahres-Intervalle) zeigt, dass die Subgruppen zwischen 50 und 79 Jahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung sowie zwischen 40 und 79 Jahren zum Zeitpunkt der ED die große Mehrheit stellen.

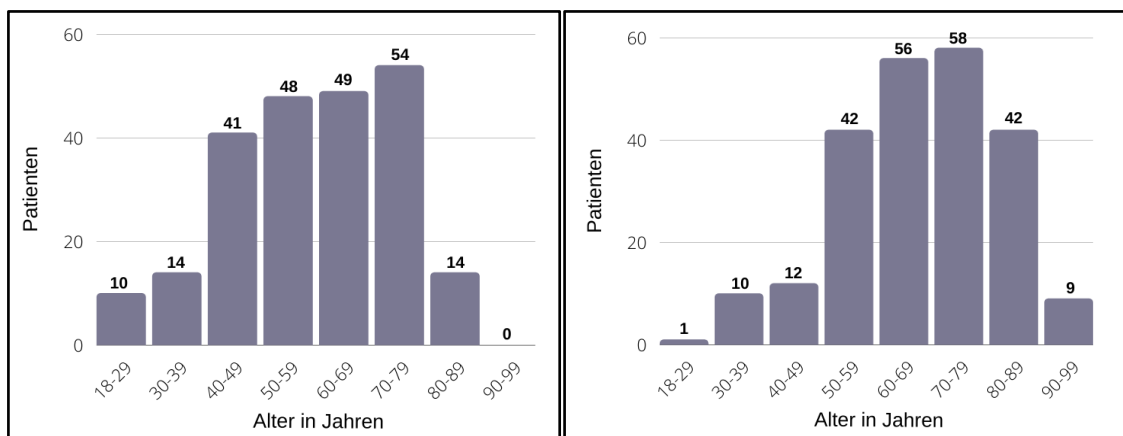


Abb. 6 Alter zum Zeitpunkt der ED (li.) und Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung (re.)

Das Patientenkollektiv unterteilt sich nach dem Serostatus in zwei Gruppen. Zur seropositiven Gruppe gehören 149 Probanden (64,8%), bestehend aus 108 Frauen (72,5%) und 41 Männern (27,5%). Die seronegative Gruppe setzt sich aus den verbliebenen 81 Patienten (35,2%) zusammen. Hier zeigt sich eine deutlich homogenere Verteilung von 45 Frauen (55,6%) und 36 Männern (45,4%). Es muss beachtet werden, dass in der Gruppe der Männer eine Gleichverteilung von positivem und negativem Serostatus vorliegt, während bei den Frauen ein positiver Serostatus überwiegt (Verhältnis von 2,5:1).

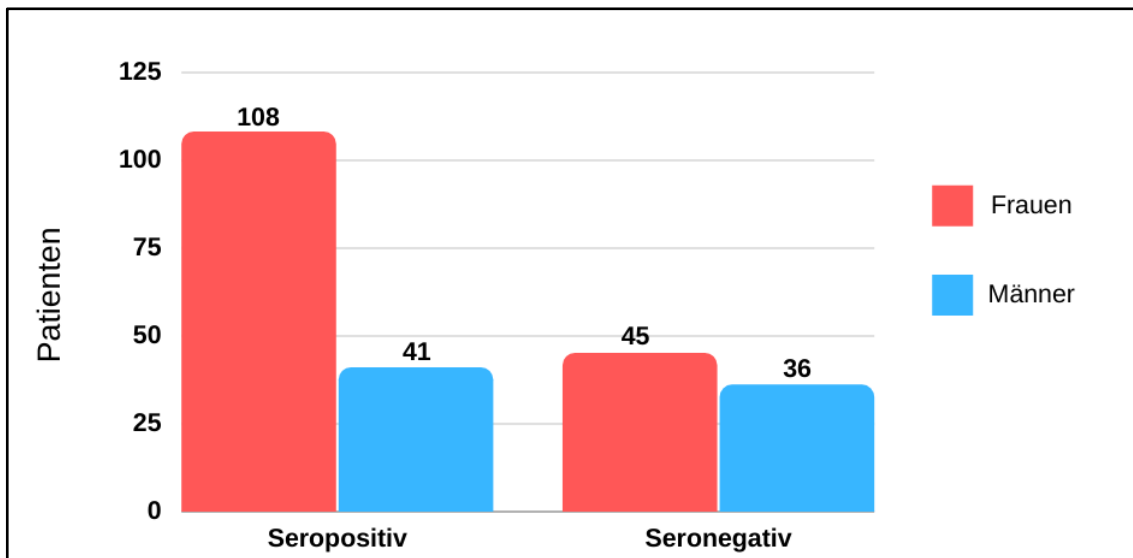


Abb. 7 Geschlechterverteilung nach Serostatus

Die Gruppe der seropositiven Patienten unterteilt sich in niedrig-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv, jeweils ≤ 3 ULN) und hoch-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv, mindestens ein Wert >3 ULN). Mehrheitlich gehören die seropositiven Patienten zur hoch-positiven Gruppe. 136 Patienten (97 Frauen und 39 Männer) stehen 13 Patienten (elf Frauen und zwei Männer) der niedrig-positiven Gruppe gegenüber.

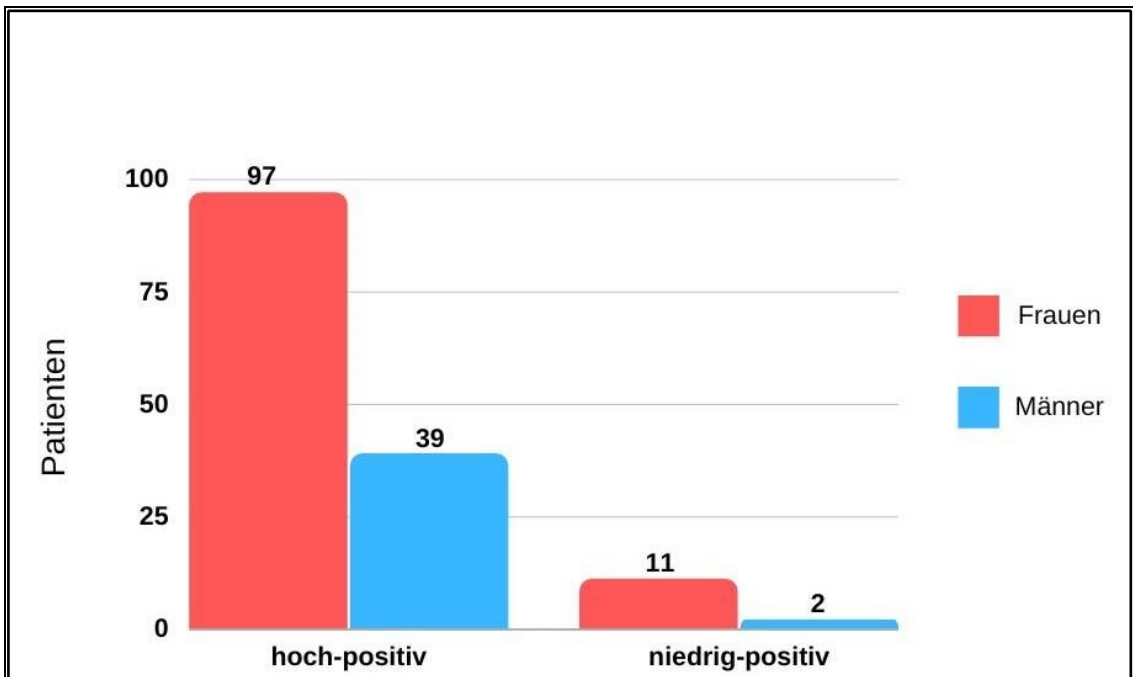


Abb. 8 Unterteilung positiver Serostatus nach Geschlecht

4.2 Allgemeine Daten zur Erosivität der Studienpopulation

Bei 69 der insgesamt 230 Patienten können wir Erosionen im Röntgenbild nachweisen.

Wiederum sechs dieser 69 Patienten erfüllten unsere notwendigen Kriterien für RATVR (typische Lokalisation, marginale Erosion, gelenknahe Osteopenie) nicht, sodass sich aus dem röntgenologischen Bild allein kein Anhalt für das Vorliegen einer RA ergab. Von den übrigen 63 Patienten erfüllten 34 zusätzlich die EULAR-Kriterien für das spezifische Röntgenbild (Erosionen in mindestens drei verschiedenen Gelenken) [60].

4.2.1 Typisches Röntgenbild im Gesamtkollektiv

Von den 63 Patienten mit typischen Erosionen erfüllen 53 (23,0% des Studienkollektivs) die von uns postulierten Kriterien für RATVR (Seite 23 Tabelle 5). Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung zwischen seropositiver und seronegativer Gruppe. 46 seropositive Patienten weisen RATVR auf. Das entspricht 20,0% des Gesamtkollektivs und 30,9% aller seropositiven Patienten. Im Gegensatz dazu finden sich RATVR lediglich in sieben Fällen von seronegativen Patienten. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 3,7% bzw. einem Anteil an der seronegativen Subgruppe von 8,6%. Die Röntgenbilder von 167 Patienten (72,6%) werden als ‚nicht RA-typisch‘ bewertet. Während 87,7% aller Seronegativen keine RATVR aufweisen, liegt der Anteil bei den Seropositiven lediglich bei 64,4%. Insgesamt 10 Patienten boten RAVVR. Diese teilten sich in sieben seropositive und drei seronegative Fällen auf.

Die statistische Überprüfung einer signifikanten Abhängigkeit des Röntgenbildes vom Serostatus erfolgt mittels Chi-Quadrat-Test. Die Daten von Patienten mit RAVVR und nicht RA-typischem Röntgenbild werden dabei zusammengefasst und mit denen der Patienten mit RATVR verglichen. Die erwarteten Anzahlen beruhen auf den durch uns beobachteten tatsächlichen Einzelfällen. Im Endergebnis zeigt sich ein p-Wert von $<0,05$ (Signifikanzniveaus s. Anhang 2), sodass eine signifikante Abhängigkeit zwischen Serostatus und Vorliegen eines

RATVR angenommen werden kann. Seropositive Patienten entwickeln demnach signifikant häufiger die von uns definierten RATVR als seronegative Patienten.

Tabelle 9 Kreuztabelle - Ausprägung des Röntgenbilds in Abhängigkeit vom Serostatus

			RATVR	unspezifisches Röntgenbild	Gesamt
Serostatus	Seropositiv	Anzahl	46	103	149
		Erwartete Anzahl	34,3	114,7	149,0
	Seronegativ	Anzahl	7	74	81
		Erwartete Anzahl	18,7	62,3	81,0
Gesamt	Anzahl		53	177	230
	Erwartete Anzahl		53,0	177,0	230,0

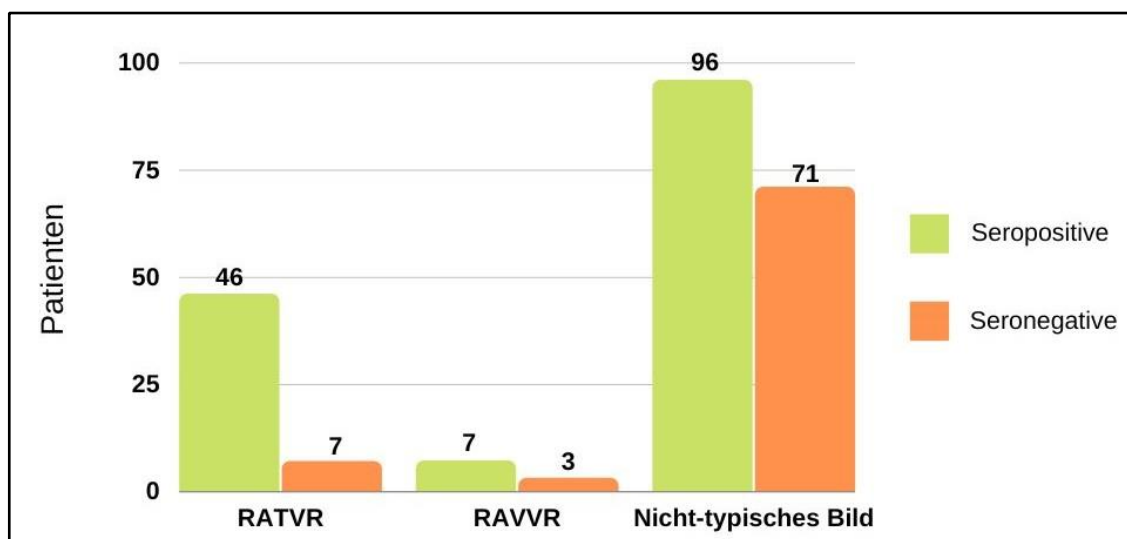


Abb. 9 RA-assoziierte Ausprägungen im Röntgenbild in Abhängigkeit vom Serostatus

4.2.2 Aufnahmen zur ED

153 Patienten haben im Zeitintervall von drei Monaten vor und nach ED paarige Röntgenaufnahmen von Händen und/oder Vorfüßen. 55,6% der Aufnahmen entfallen auf seropositive Probanden, 44,4% auf seronegative. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen insgesamt 30 Patienten (19,6%) RATVR auf. Erneut ist ein deutlicher Überhang in der seropositiven Gruppe (n = 23) auffällig. Etwa 80% aller untersuchten Patienten zeigten zur Erstdiagnose keine RATVR. 119 Probanden ohne relevante röntgenologische Veränderungen (77,8%) verteilen sich gleichmäßig auf die Subgruppen der seropositiven (n = 60) sowie seronegativen Studienteilnehmer (n = 59). RAVVR sehen wir in beiden Gruppen jeweils zweimal.

In der statistischen Überprüfung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich eine Abhängigkeit zwischen Serostatus und Vorliegen von RATVR bei ED mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Signifikanzniveaus s. Anhang 3). Folglich kann festgehalten werden, dass seropositive Patienten bereits zum Zeitpunkt der ED häufiger RATVR aufweisen als seronegative Patienten.

Tabelle 9 Kreuztabelle - Ausprägung des Röntgenbilds in Abhängigkeit vom Serostatus bei ED

			RATVR	unspezifisches Röntgenbild	Gesamt
Serostatus	Seropositiv	Anzahl	23	62	85
		Erwartete Anzahl	16,7	68,3	85,0
	Seronegativ	Anzahl	7	61	68
		Erwartete Anzahl	13,3	54,7	68,0
Gesamt	Anzahl		30	123	153
	Erwartete Anzahl		30,0	123,0	153,0

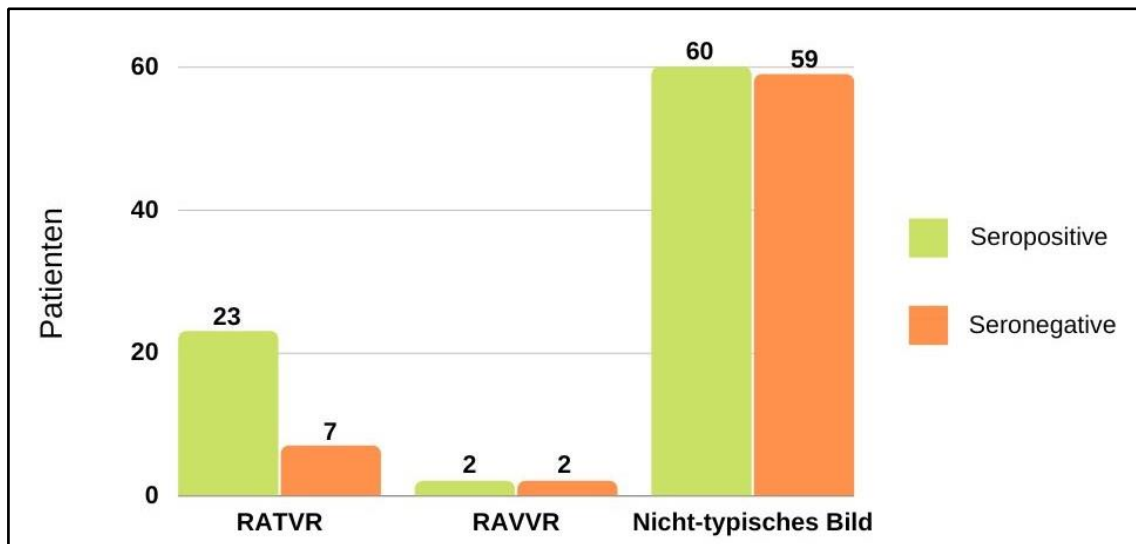


Abb. 10 RA-assoziierte Ausprägung im Röntgenbild in der Erstaufnahme bei ED

4.2.3 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Antikörper-Titer

Eine weitere Analyse der Daten beschäftigte sich mit der Frage ob die Entwicklung von RATVR von der Höhe des Antikörpertiters abhängig ist. Von 149 seropositiven Patienten waren 136 hoch-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv, mind. Ein Wert > 3 ULN) und 13 Patientin niedrig-positiv (RF und/oder CCP-AK positiv, jeweils ≤ 3 ULN). Abbildung 11 gibt einen Überblick über das Vorliegen von RATVR in den jeweiligen Gruppen.

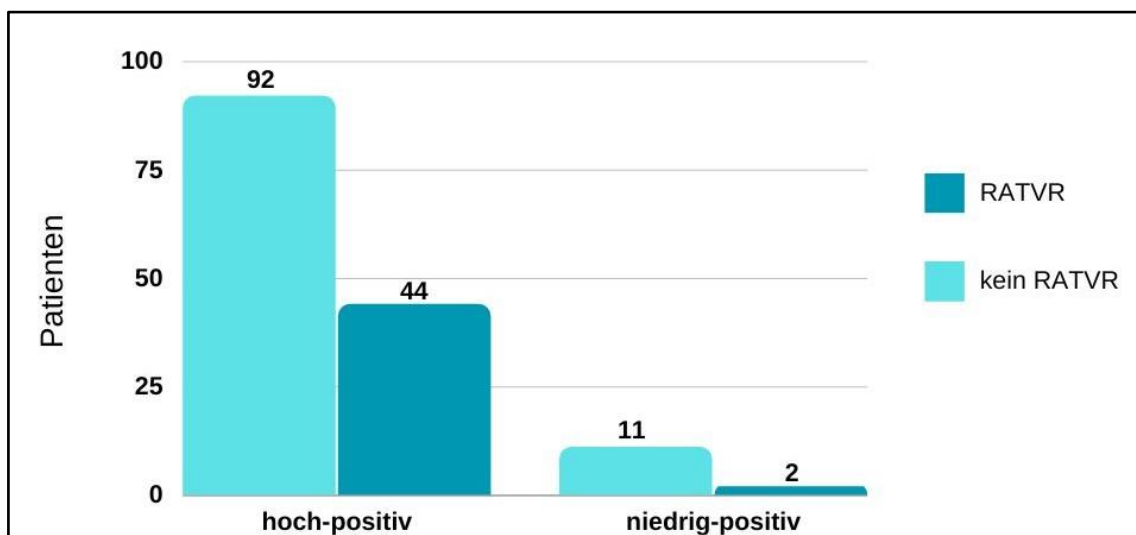


Abb. 11 Entwicklung eines RATVR in Abhängigkeit vom Antikörper-Titer

In der statistischen Überprüfung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich keine Abhängigkeit zwischen Antikörper-Titer und Ausprägung von RATVR. Folglich muss die Hypothese verworfen werden, dass hoch-positive Patienten häufiger RATVR als niedrig-positive Patienten aufweisen.

4.2.4 Röntgenbild in Abhängigkeit von der Antikörper-Konstellation

Untersucht man die insgesamt 149 seropositiven Patienten hinsichtlich der vorliegenden Antikörper-Konstellation, so ergeben sich drei Gruppen mit folgender numerischer Aufteilung: 119 Patienten mit positivem RF und CCP-AK (jeweils mindestens niedrig-positiv), 18 Patienten mit isoliert erhöhten CCP-AK und 12 Patienten mit isoliert erhöhtem RF-Titer.

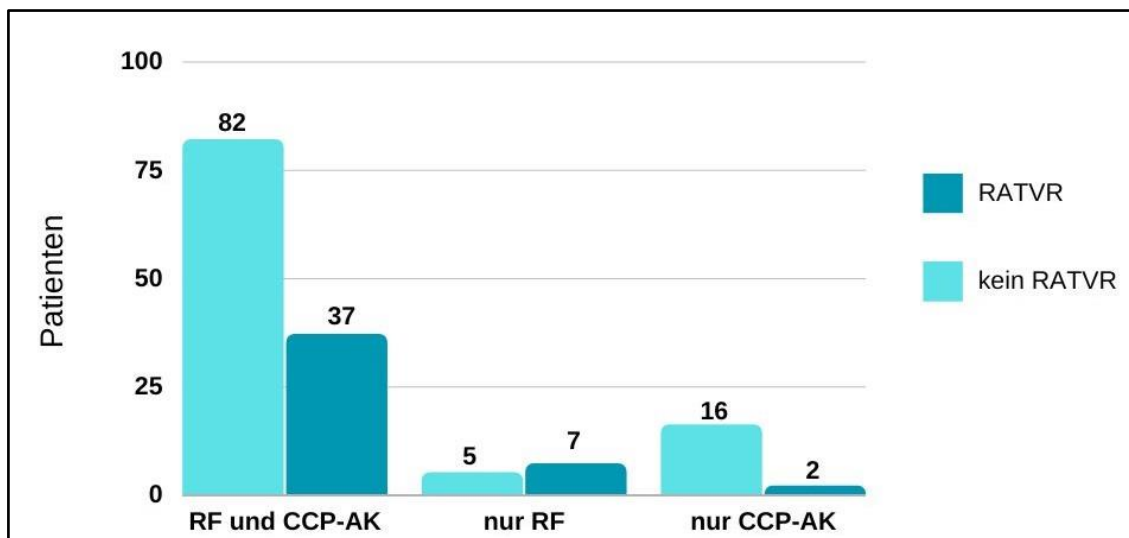


Abb. 12 Entwicklung eines RATVR in Abhängigkeit von der Antikörper-Konstellation

In der statistischen Überprüfung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich eine Abhängigkeit zwischen Antikörper-Konstellation und Ausprägung von RATVR mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Kreuztabelle und Signifikanzniveaus s. Anhang 4 und 5). Allerdings lässt der Chi-Quadrat-Test beim gleichzeitigen Vergleich von drei Gruppen keine Aussage über signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen-Paaren zu. Im Vergleich der Subgruppen entwickeln Patienten mit positivem RF und CCP-AK nicht häufiger RATVR als Patienten, welche jeweils nur einen positiven Antikörper haben (RF oder CCP-AK).

Ein signifikanter Unterschied ergab sich in der Betrachtung zwischen der RF-positiven und der CCP-AK-positiven Gruppe. Mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Kreuztabelle und Signifikanzniveaus s. Anhang 6 und 7) entwickeln die RF-positiven Patienten signifikant häufiger RATVR.

4.2.5 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von insgesamt 230 ausgewerteten Patienten sind zwei Drittel Frauen ($n = 153$), ein Drittel Männer ($n = 77$). Es zeigen 39 Frauen und 14 Männer RATVR. In der Gruppe mit RAVVR spiegelt sich eine vergleichbare Verteilung wider, wengleich die absoluten Fallzahlen bedeutend geringer sind. Sieben Frauen und drei Männer entfallen auf diese Subgruppe. Der Anteil der Probanden ohne RATVR ist am größten. 167 dieser Patienten teilen sich wiederum in ein annäherndes 2:1-Verhältnis auf (107 Frauen, 60 Männer). Um eine statistische Abhängigkeit nachzuweisen, führten wir den Chi-Quadrat-Test durch. Ein p-Wert von 0,214 spricht für die Nullhypothese, sodass von keinem signifikanten Unterschied in der Ausprägung der RATVR in Abhängigkeit vom Geschlecht ausgegangen werden muss.

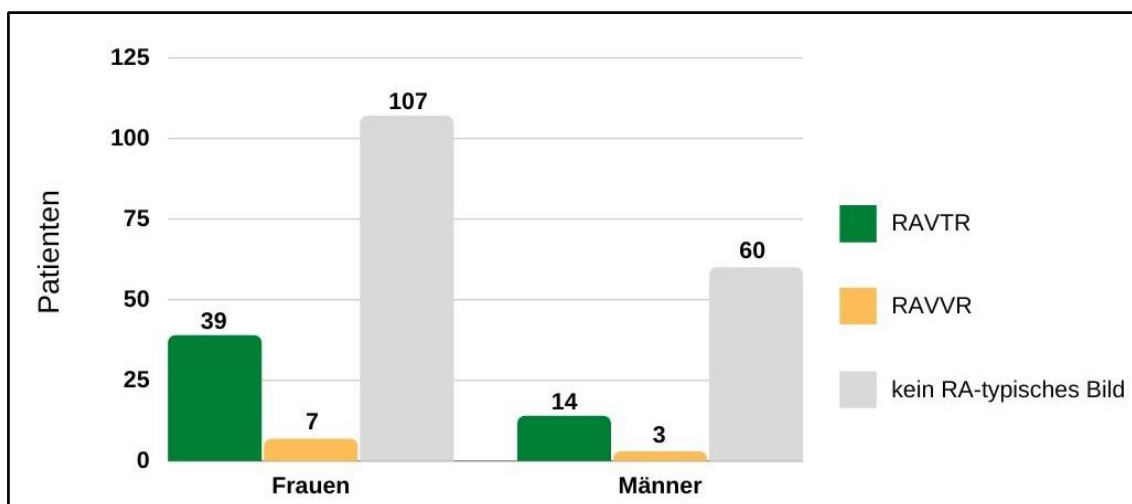


Abb. 13 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.2.6 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Alter bei ED

Ein weiteres Ziel der Studie ist die Differenzierung der röntgenologischen Befunde in Abhängigkeit vom Alter bei ED. Wir teilten die Patienten in zwei Gruppen (unter 60 und ab 60 Jahre zum Zeitpunkt der ED) auf. Somit ergibt sich eine annähernde Gleichverteilung aller Patienten auf beide Gruppen. Die Gruppen bestehen aus 119 bzw. 111 Probanden. In der Gruppe der unter 60-Jährigen zum Zeitpunkt der ED zeigen sich etwas öfter RATVR (31 gegenüber 22 bei den ab 60-Jährigen). Ein vergleichbares Verhältnis ergibt sich bei den Patienten mit RAVVR (6:4). Aufgrund der geringen Absolutzahlen scheint sich in dieser Fragestellung keine statistisch signifikante Aussage ableiten zu lassen. Patienten ohne RATVR verteilen sich gleichmäßig auf beide Gruppen. In diesem Zusammenhang wird eine mögliche signifikante Korrelation ebenfalls mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Mit einem p-Wert von 0,262 kann letztlich keine signifikante Abhängigkeit zwischen Alter zur ED und dem Vorliegen von RATVR nachgewiesen werden.

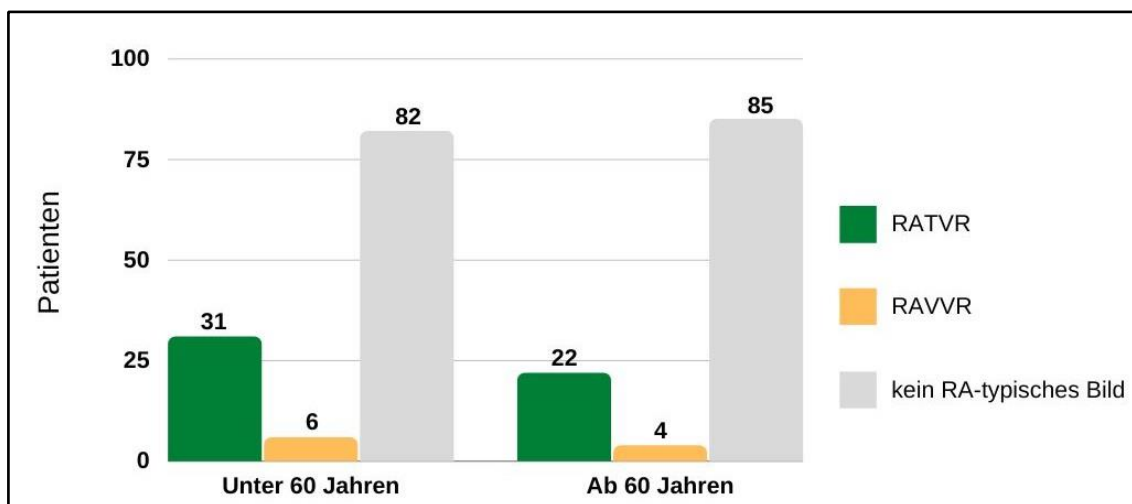


Abb. 14 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Alter bei ED

4.2.7 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ED

Wir untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen Ausprägung des Röntgenbilds und dem Zeitpunkt der ED in unserem Studienkollektiv gab. Aufgrund deutlich verbesserter Therapieoptionen seit der Einführung der Biologika zur Jahrtausendwende ist anzunehmen, dass Patienten mit einer zeitlich weiter zurückliegenden ED häufiger erosive Veränderungen vorweisen. Im Studienkollektiv zeigt sich eine Verteilung von ca. einem Drittel ($n = 72$) Patienten mit ED vor dem Jahr 2008 und ca. zwei Drittel ($n = 158$) mit ED ab dem Jahr 2008. In der ersten Gruppe sehen wir bei 27,8% der Patienten ($n = 20$) RATVR. In der zweiten Gruppe sind es nur 20,8% ($n = 33$). RAVVR zeigen sich in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit (4,2% und 4,4%). In der statistischen Überprüfung kann für diese Abhängigkeit keine Signifikanz nachgewiesen werden. Der errechnete p-Wert liegt mit 0,25 über dem Signifikanzniveau von 0,05, sodass die Nullhypothese angenommen werden musste.

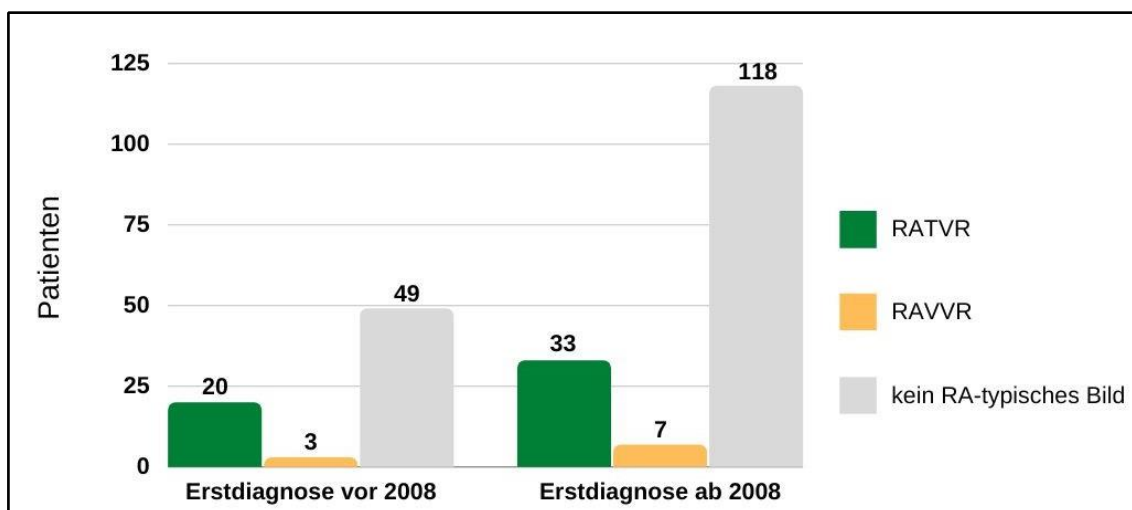


Abb. 15 Röntgenbild in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ED

4.3 Lokalisationen der Erosionen

Eine weitere Fragestellung unserer Studie betrifft die quantitative Erfassung einzelner erosiv veränderter Gelenke aller Patienten, die RATVR gemäß unserer Definition bieten (n = 53). Nicht jeder Patient besitzt ein vollständiges Repertoire aus paarigen Hand- und Vorfußaufnahmen. Demzufolge entspricht die Anzahl einzelner untersuchter Gelenke nicht immer dem Doppelten der absoluten Patientenanzahl. Weiter ist zu beachten, dass die Prozentangaben den relativen Anteil erosiver Veränderungen bezogen auf das jeweilige Einzelgelenk angeben (z.B.: Anteil erosiv veränderter MCP3-Gelenke bezogen auf alle untersuchten MCP3-Gelenke).

In Zusammenschau sticht das MTP5-Gelenk bei Patienten mit RATVR mit einer hohen Rate an erosiven Veränderungen heraus. In 53 von 102 untersuchten MTP5-Gelenken (52%) zeigen sich einzelne oder mehrere Erosionen. Mit 31% schließt sich der PSU als Lokalisation mit den zweihäufigsten erosiven Veränderungen an. Im Bereich der MCP-Gelenke treten Erosionen bevorzugt am MCP2-Gelenk (15,5%) auf. Unter den PIP-Gelenken ist das PIP4-Gelenk am häufigsten betroffen (10,7 %).

Der Prozentsatz an Patienten des Gesamtkollektivs mit MTP5-Erosion liegt bei 15,7%, einen erosiv veränderten PSU sehen wir bei 10,9% aller Patienten. Im Hinblick auf den Serostatus zeigt sich ein deutlicher Überhang von MTP5- und PSU-Erosion bei den seropositiven Patienten. Erosionen im MTP5-Gelenk lassen sich bei 22,8%, Erosionen des PSU bei 16,1% der Seropositiven nachweisen. Im Vergleich dazu ist das MTP5-Gelenk lediglich bei 2,5%, der PSU bei 3,7% der seronegativen Patienten erosiv verändert.

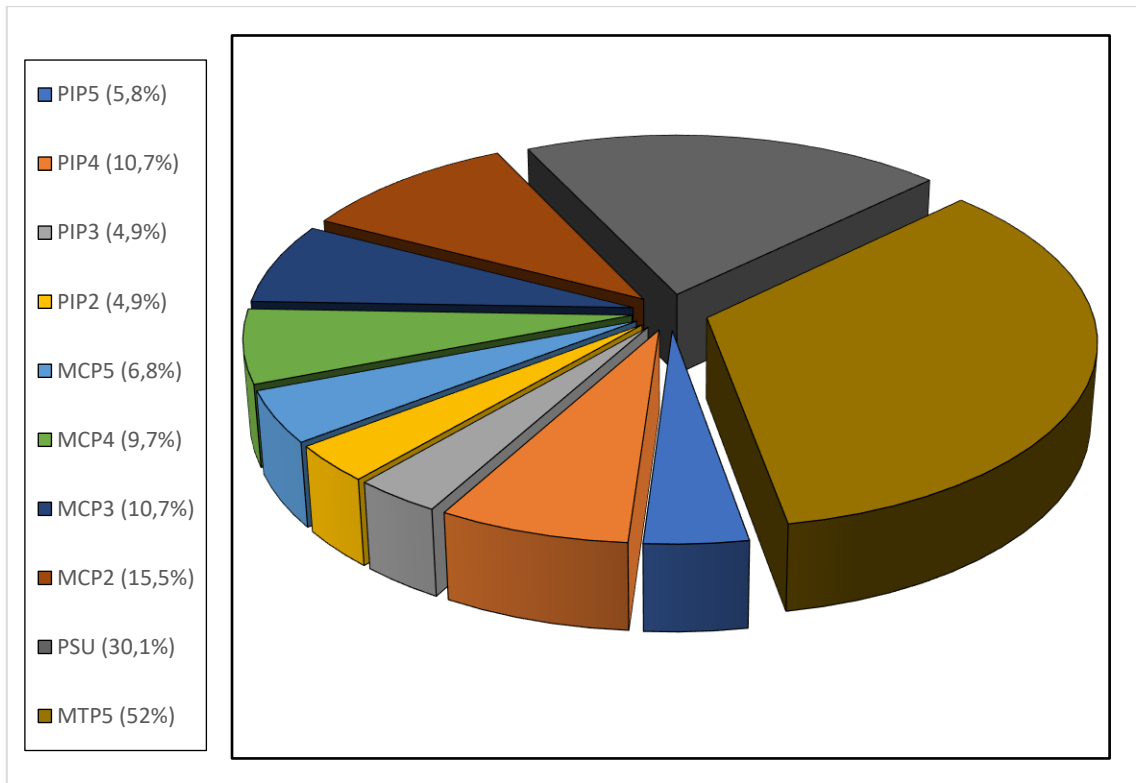


Abb. 16 Erosionen in einzelnen ausgewählten Gelenken (Prozentangaben bezogen auf die Gruppe mit RATVR)



Abb. 17 a.p.-Aufnahmen von erosiv-veränderten Gelenkanteilen an den Prädilektionsstellen MTP5-Gelenk, MCP2- und MCP3-Gelenk sowie Processus styloideus ulnae (von links nach rechts)

Bei genauerer Differenzierung der MTP-Gelenke zeigen sich ebenfalls am MTP3-Gelenk (20,8%), MTP4-Gelenk (16,7%) und MTP2-Gelenk (12,9%) Erosionen. Das MTP1-Gelenk ist in 10 von 102 Fällen erosiv verändert.

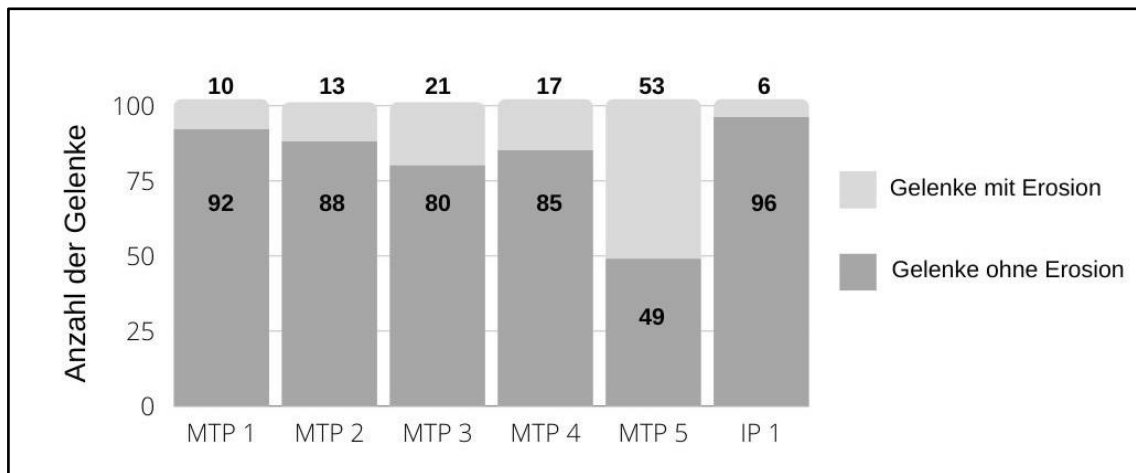


Abb. 18 Erosionen in MTP-Gelenken und IP1-Gelenk bei Patienten mit RATVR

Im Bereich von Handgelenk und -wurzel ist nach dem PSU der distale Radius am zweithäufigsten erosiv verändert (20,2%). Unter den untersuchten Carpalia sehen wir keine Präferenz bezüglich arthritisch-radiologischer Veränderungen. Pro 103 untersuchten Gelenken, zählen wir 13 Erosionen am Os scaphoideum (12,6%) sowie jeweils elf am Os trapezium und Os lunatum (10,7%).

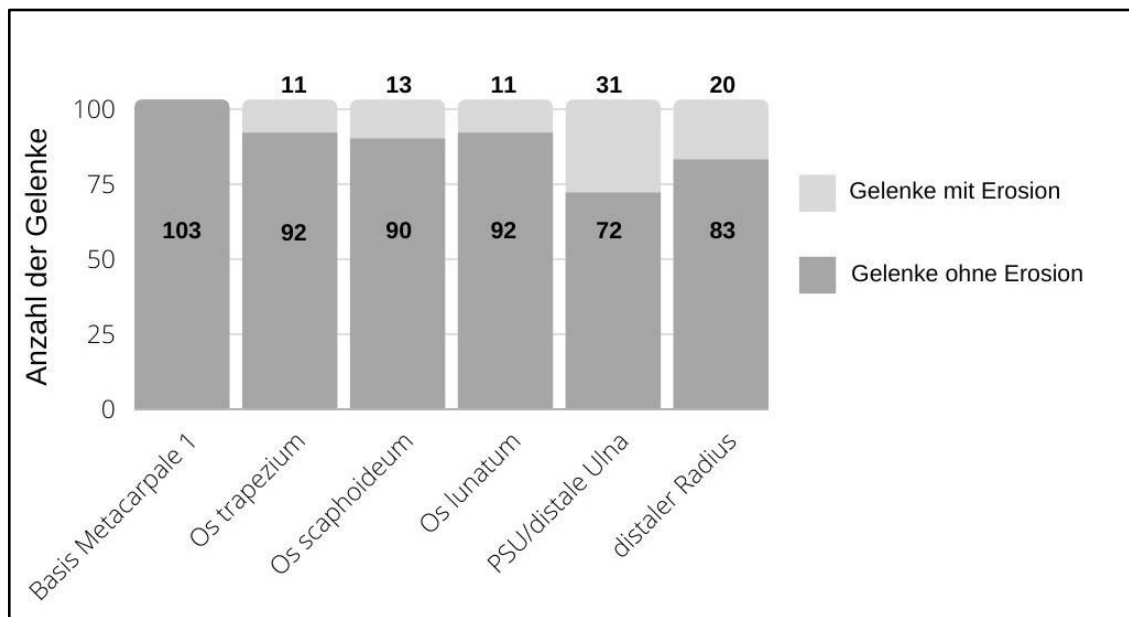


Abb. 19 Handwurzelbeteiligung bei Patienten mit RATVR

In der Gruppe der Fingergelenke sind das MCP2-Gelenk (15,5%) und MCP3-Gelenk (10,7%) am häufigsten erosiv verändert. In Abnahme der relativen Häufigkeit reihen sich das MCP4-Gelenk (9,7%), sowie MCP1- und MCP5-Gelenk (6,8%) ein.

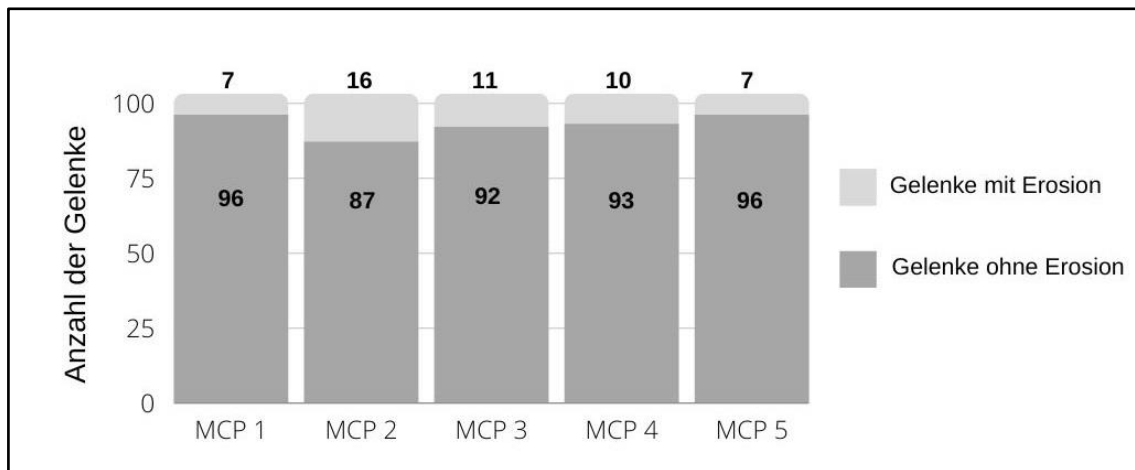


Abb. 20 Erosionen in MCP-Gelenken bei Patienten mit RATVR

Im Bereich der MCP-Gelenke zeigten sich signifikant häufiger Erosionen als in der Reihe der PIP-Gelenke. Die Überprüfung auf Signifikanz erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (Kreuztabelle und Signifikanzniveaus s. Anhang 8 und 9). In der Reihe der PIP-Gelenke zeigt das PIP4-Gelenk am häufigsten Erosionen (10,7%). Das PIP1-Gelenk war in den wenigsten Fällen (2,9%) erodiert. Die Häufung von Erosionen im PIP4-Gelenk war im Vergleich zu den anderen PIP-Gelenken statistisch nicht signifikant ($p = 0,173$).

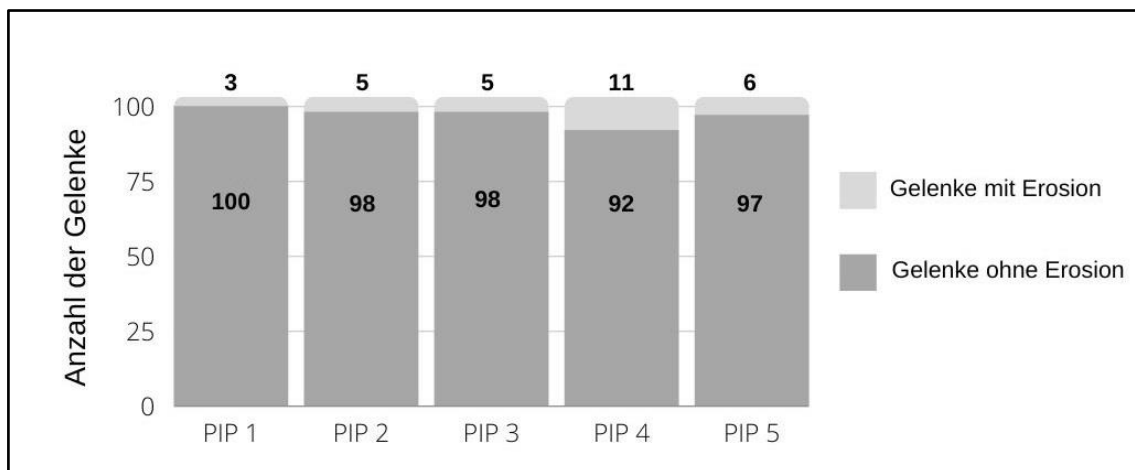


Abb. 21 Erosionen in PIP-Gelenken bei Patienten mit RATVR

4.3.1 Einfluss von Erosionen in PIP-Gelenken auf die Klassifikation

Insgesamt zeigen von 230 untersuchten RA-Patienten 15 eine Erosion in mindestens einem PIP-Gelenk. Bei drei dieser 15 Patienten liegt eine singuläre Erosion in einem PIP-Gelenk ohne gelenknahe Osteopenie vor. Sie erfüllen somit unser Kriterienset für das Vorliegen von RATVR nicht. Bei den übrigen 12 Patienten liegen die PIP-Erosionen in Knochen mit gelenknaher Osteopenie und es lassen sich jeweils mindestens zwei weitere Erosionen an wichtigen Prädilektionsstellen (PSU, MTP5-, MCP2- und MCP3-Gelenk) nachweisen. Somit erfolgt die Klassifikation als RATVR. Jedoch tragen die PIP-Erosionen bei keinem dieser Patienten zu dieser Einordnung bei.

4.3.2 Anzahl und Verteilungsmuster der Erosionen: Vergleich zwischen EULAR-Definition und RATVR

Die Taskforce der EULAR legte 2013 fest, dass die Definition des typischen Röntgenbildes einer RA als erfüllt gilt, wenn mindestens drei verschiedene Gelenke erosiv verändert sind. Deshalb untersuchten wir die Patienten, die unser postulierte Bild erfüllten, hinsichtlich der EULAR-Definition. Von den 53 Patienten mit RATVR zeigen 62,3% (n = 33) in drei oder mehr Gelenken des SvdH-Scores erosive Veränderungen und erfüllen damit die EULAR-Definition für eine RA. Lediglich einer dieser 33 Patienten hat einen negativen Serostatus.

69,6% der seropositiven Patienten mit RATVR (n = 32) haben 3 oder mehr erosiv veränderte Gelenke. 17,4% (n = 8) weisen eine singuläre Erosion auf. 13% (n = 6) haben exakt zwei erosiv veränderte Gelenke. Hierbei ist festzuhalten, dass sich bei vier dieser sechs Patienten beide Erosionen im Bereich der wichtigsten Prädilektionsstellen (PSU, MTP5-Gelenk, MCP2-Gelenk) befinden.

Im Vergleich dazu erfüllt nur einer der sieben seronegativen Patienten mit RATVR das Kriterium von drei oder mehr erosiv veränderten Gelenken. In der seronegativen Gruppe führt in den meisten Fällen (n = 3) eine Erosion des PSU zur Erfüllung der Kriterien für RATVR. Folgend sind Erosionen des MTP5-Gelenks (n = 2) sowie MCP2- und MCP3-Gelenks (jeweils n = 1). Vier der sieben Patienten (57,1%) weisen eine einzige weitere Erosion auf. Diese befindet sich in

jedem Einzelfall an einem anderen Gelenk (MTP3-, MTP4- und MCP4-Gelenk sowie Os lunatum). Die übrigen zwei Patienten weisen keine weitere Erosion auf. Treten drei oder mehr Erosionen auf, sind diese im Falle eines positiven Serostatus in 84,4% der Fälle (27 von 32 Patienten) symmetrisch verteilt. Der einzige seronegative Patient mit drei oder mehr Erosionen zeigt ebenfalls einen symmetrischen Befall.

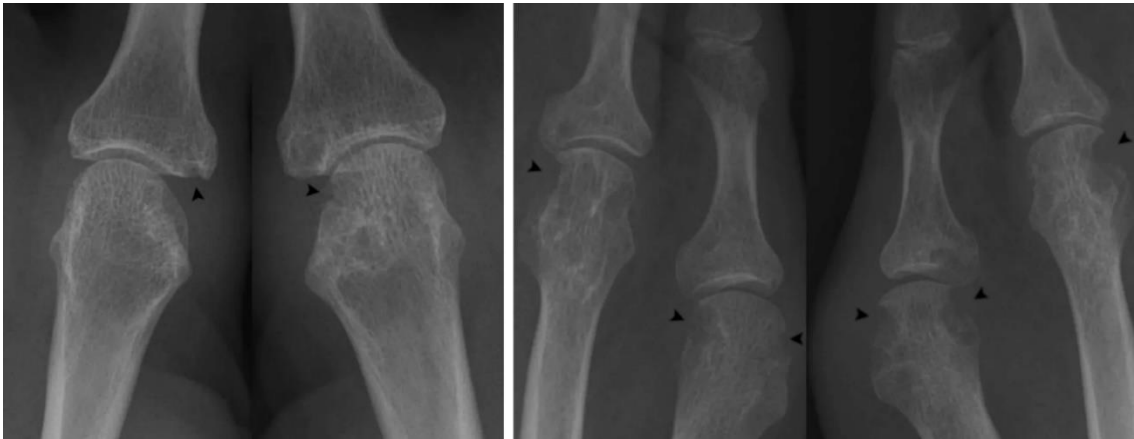


Abb. 22 Global-symmetrische Erosionen eines Patienten an beiden MCP2-Gelenken (links) und beiden MTP4- und MTP5-Gelenken (rechts)

Von allen untersuchten erosiven Patienten ($n = 69$) erfüllen 33 sowohl unsere definierten RATVR als auch die EULAR-Kriterien. Ein weiterer Patient erfüllt die EULAR-Kriterien und unsere definierten RAVVR. Kein Patient der Kohorte erfüllt die EULAR-Kriterien ohne gleichzeitige RATVR oder RAVVR. Demgegenüber stehen 35 Patienten, die lediglich eine bzw. zwei Erosion(en) aufweisen. Entsprechend unserer Kriterien zeigt sich bei 20 dieser Patienten RATVR. Jeder der 20 Patienten weist mindestens eine Erosion an einer Prädilektionsstelle (PSU, MTP5-, MCP2- oder MCP3-Gelenk) auf. Weitere neun Patienten haben RAVVR. Die verbliebenen sechs Patienten zeigen maximal zwei Erosionen, welche nach unserem Kriterien set nicht typisch für eine RA sind (IP1- und MTP1-Gelenke).

4.3.3 Vollständigkeit der Röntgensätze

Die Aussagekraft der in Kapitel 4.3.2 vorgestellten Daten hängt stark von der Vollständigkeit der untersuchten Röntgensätze der betroffenen Subgruppen ab. Ein kompletter Röntgensatz liegt vor, wenn ein Patient mindestens eine paarige Aufnahme von Händen und Vorfüßen hat. Unvollständige Röntgensätze würden sich in erster Linie negativ auf die Analyse der EULAR-Kriterien auswirken, da eine große Anzahl der Gelenke nicht in die Bewertung eines Patienten einfließen würde und somit das Erreichen von drei oder mehr Erosionen erschwert wäre. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die untersuchten Röntgenbilder und der letztlich erfüllten Kriterien.

Tabelle 10 Vollständigkeit der Röntgensätze in den einzelnen Subgruppen

	Vollständiger Röntgensatz	Unvollständiger Röntgensatz
RATVR (davon EULAR-Definition erfüllt)	53 (33)	0 (0)
RAVVR (davon EULAR-Definition erfüllt)	10 (1)	0 (0)
kein typisches Bild einer RA (davon EULAR- Definition erfüllt)	153 (0)	14 (0)

4.3.4 Verteilung proximaler und distaler Erosionen

Eine weitere Fragestellung beschäftigt sich mit der Verteilung der Erosionen auf den proximalen und distalen Gelenkpol (bzw. beidseitiges Auftreten). Insgesamt untersuchten wir 195 erodierte Gelenke.

MTP-Gelenke:

114 MTP-Gelenke stellen dabei den überwiegenden Anteil dar. Es zeigt sich eine starke Tendenz hinsichtlich einer isoliert proximalen Lokalisierung erosiver Veränderungen. Mit Ausnahme des MTP2-Gelenks (38,5%) ist der proximale Pol in allen weiteren MTP-Gelenken in mehr als 60% der Fälle betroffen. Im MTP4-Gelenk findet sich eine isoliert proximale Lokalisation sogar in bis zu 76,5% der Fälle. Es folgen das MTP1-Gelenk mit 70,0%, das MTP3-Gelenk mit 66,7% und MTP5-Gelenk mit 64,2%. Eine isolierte Beteiligung des distalen Gelenkpol ist seltener. In 11,8% der Fälle ist der distale Anteil des MTP4-Gelenks betroffen. Noch seltener ist die alleinige erosive Beteiligung am distalen Gelenkanteil des MTP5-Gelenks (5,7%) und MTP3-Gelenks (4,8%) aufgetreten. Die Ausnahme ist das MTP2-Gelenk mit einer erosiven Beteiligung des distalen Gelenkanteils in 30,8% der Fälle. Beidseitiges Auftreten von Erosionen ist häufiger als eine isolierte distale Erosion. Erosionen an beiden Gelenkpolen finden sich bei 30,2% der MTP5-Gelenke, 28,6% der MTP3-Gelenke und 20% der MTP1-Gelenke.

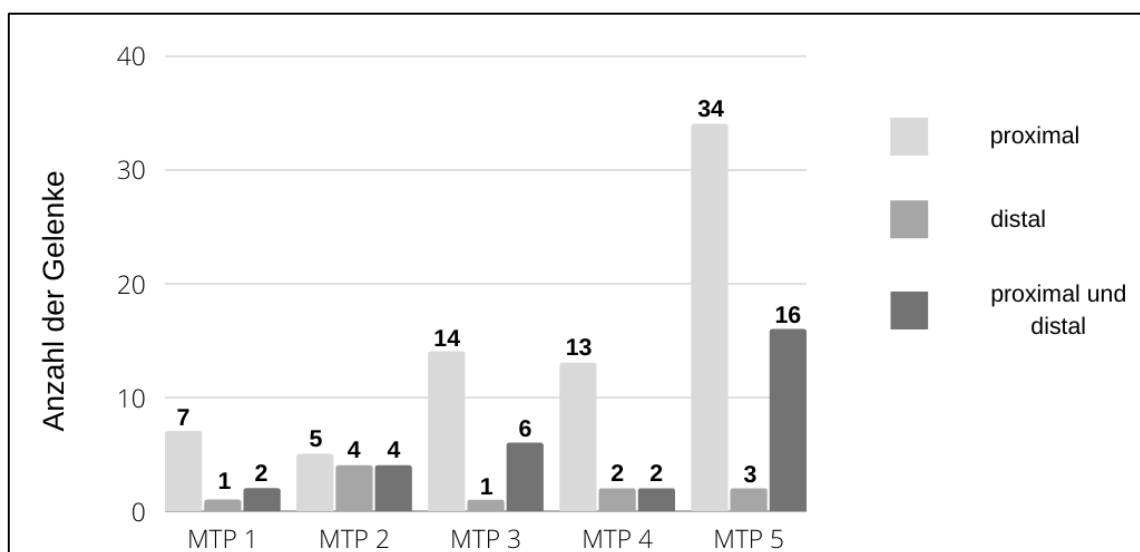


Abb. 23 Lokalisation der Erosionen in Gelenken der MTP-Reihe

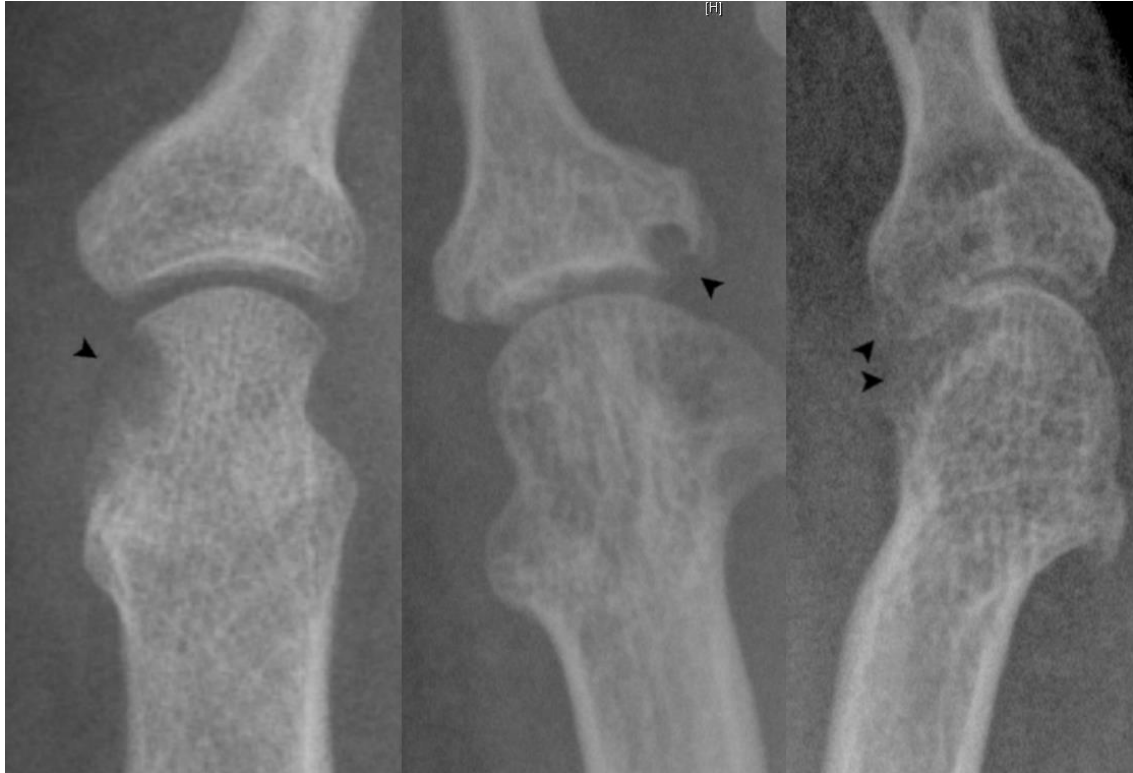


Abb. 24 a.p.-Aufnahmen von erosiv veränderten MTP-5-Gelenken von drei verschiedenen Patienten (von links nach rechts: proximale Erosion, distale Erosion, proximale und distale Erosion)

MCP-Gelenke:

In der Untersuchung der MCP-Reihe zählten wir 48 erosiv veränderte Gelenke. Es zeichnete sich ein vergleichbares Verteilungsmuster der Erosionen wie in der MTP-Reihe ab. In jedem Gelenk waren vorliegende Erosionen zu mindestens 60% (MCP2-Gelenk) isoliert proximal zu finden. In aufsteigender Reihenfolge stieg der Anteil beginnend beim MCP3-Gelenk (63,6%), MCP1-Gelenk (71,4%), MCP4-Gelenk (77,8%) bis hin zum MCP5-Gelenk, welches ausschließlich proximale Erosionen vorzuweisen hatte. Neben dem MCP5-Gelenk waren am MCP4-Gelenk ebenfalls keine isolierten distalen Erosionen zu finden. In 22,2% der Fälle fanden sich Erosionen an beiden Gelenkpolen des MCP4-Gelenks. Im MCP3-Gelenk sind die relativen Häufigkeiten für isoliert-distale Erosionen und beidseitiges Auftreten ausgeglichen bei 18,2%. Während in MCP1- und MCP2-Gelenken die absolute Häufigkeit distaler Erosionen jeweils bei 1 liegt (MCP1: 14,3%; MCP2: 6,7%), treten beidseitige Erosionen im MCP2-Gelenk fünfmal häufiger auf als im MCP1-Gelenk.

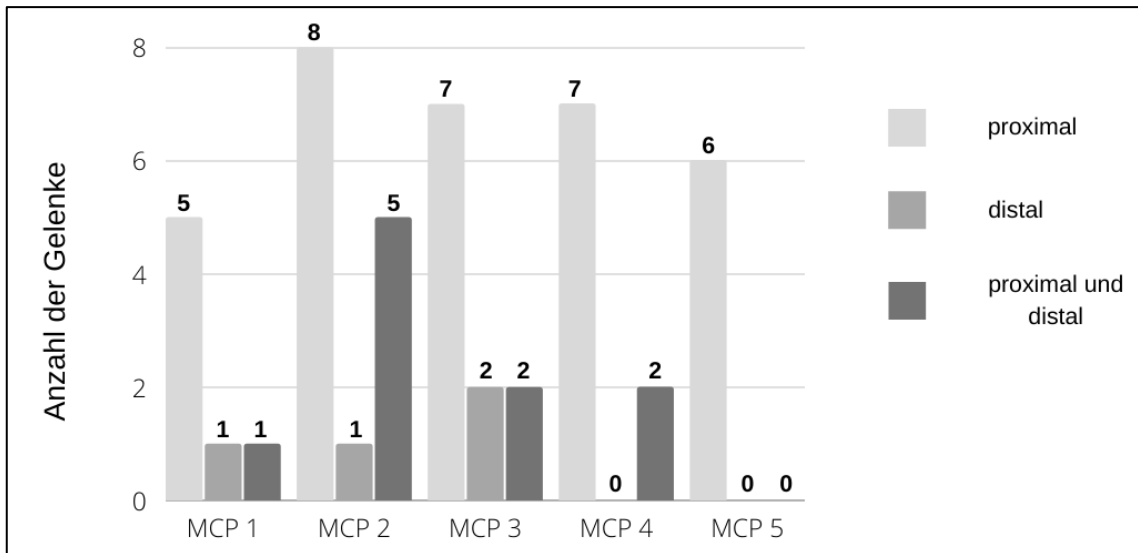


Abb. 25 Lokalisation der Erosionen in Gelenken der MCP-Reihe

PIP-Gelenke:

Die PIP-Gelenke boten am wenigsten Erosionen innerhalb der drei verglichenen Gruppen (n = 30). Trotz der geringeren Fallzahlen ist hier ebenfalls die Tendenz hinsichtlich isoliert proximal auftretender Erosionen zu vermerken. Die einzige Ausnahme war das PIP4-Gelenk – hier waren in über 50% der Fälle beide Gelenkpole erosiv verändert.

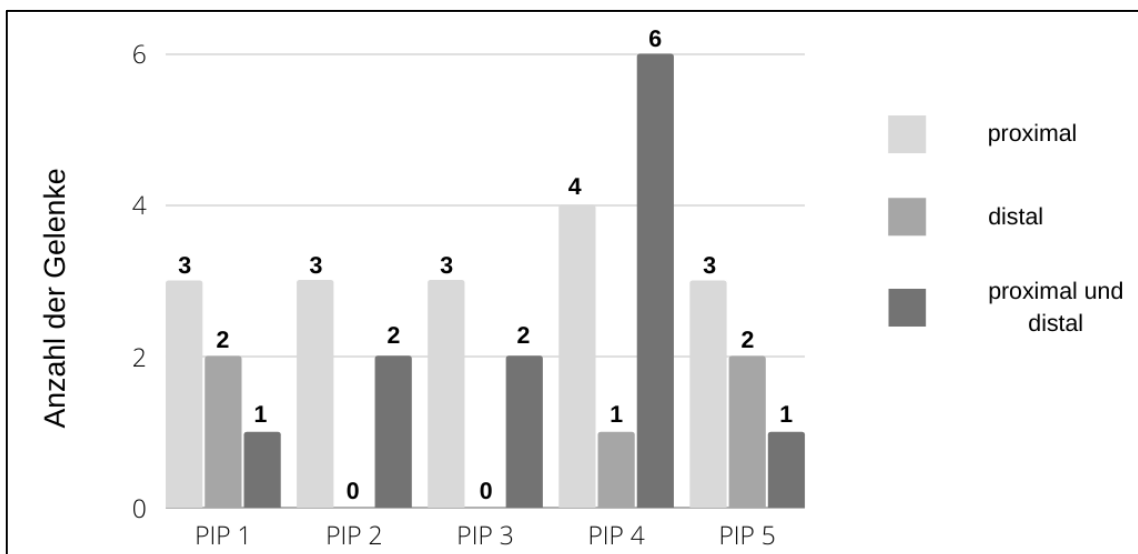


Abb. 26 Lokalisation der Erosionen in Gelenken der PIP-Reihe

Letztendlich lässt sich feststellen, dass röntgenologisch sichtbare Erosionen zum Großteil isoliert am proximalen Gelenkanteil auffällig sind (62,5%). Gleichzeitiges Auftreten erosiver Veränderungen an beiden Gelenkpolen sahen wir in 26,2% der Fälle. Isolierte distale Erosionen kamen in 11,3% der untersuchten Gelenke vor.

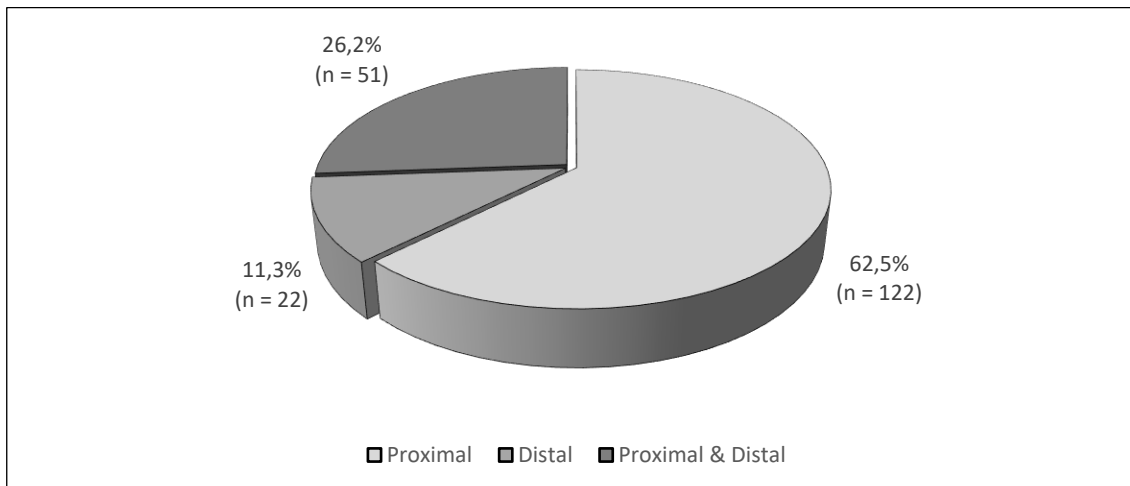


Abb. 27 Intraartikuläre Lokalisation der Erosionen (n = 195)

4.4 Entwicklung eines erosiven Röntgenbilds im Verlauf

Ein weiterer Endpunkt der Studie untersucht die Entwicklung von erosiven Verläufen im fortschreitenden Krankheitsprozess. Zur Beantwortung dieser Frage stehen uns die Röntgenbilder folgender Subgruppen zur Verfügung: Die erste Gruppe besteht aus 44 Patienten mit einem Röntgenbild zum Zeitpunkt der ED sowie mindestens einer FA im Abstand von mindestens sechs Monaten nach der Diagnosestellung. In der zweiten Gruppe befinden sich 21 Patienten, deren erste Röntgenaufnahme frühestens sechs Monate nach ED erfolgte. Zusätzlich liegt von diesen Patienten mindestens eine FA im Zeitraum von mehr als drei Monaten nach der EA vor.

In der ersten Gruppe zeigen zu Beginn acht Patienten ein erosives Bild. Davon erfüllen sieben Patienten unsere Kriterien für RATVR, ein Patient zeigt RAVVR. Alle acht Probanden sind seropositiv. Die restlichen 36 Patienten sind zunächst

nicht erosiv. In weiteren FA zeigen zwei dieser 36 Patienten neu aufgetretene Erosionen, welche den RATVR entsprechen. Zwei weitere Patienten entwickeln Erosionen im Sinne von RAVVR. Alle vier Patienten sind seropositiv. Die gesichteten Veränderungen treten bei zwei Patienten innerhalb des ersten Jahres nach ED auf (nach 6 und 11 Monaten) und persistieren danach ohne weiteren Progress. Bei zwei Patienten entwickeln sich Ersterosionen erst mehrere Jahre nach Diagnosestellung (56 und 70 Monate nach ED). Bei den beiden zuletzt genannten Fällen zeigen vorherige Untersuchungen 10 Monate nach ED (Patient 1; Erosion nach 56 Monaten) sowie 27 und 42 Monate nach ED (Patient 2; Erosion nach 70 Monaten) einen unauffälligen Röntgenstatus.

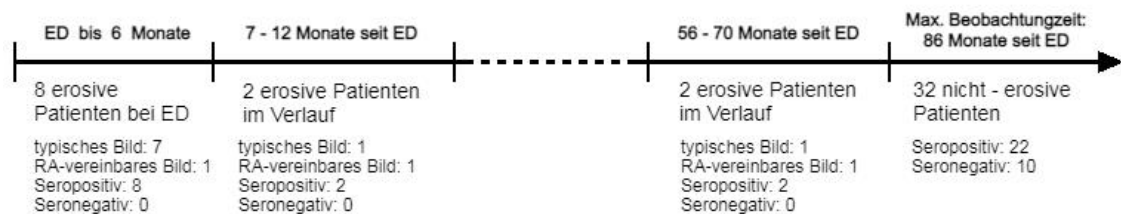


Abb. 28 Entwicklung erosiver Verläufe bei Patienten mit Röntgenbildern zur ED und Verlaufskontrollen (n = 44)

Bei jedem der Patienten mit neu aufgetretenen Erosionen nach der ED ist jeweils ein Gelenk erosiv verändert (1x MCP2- und MCP4-Gelenk, 2x MTP3-Gelenk). Die Basismedikation besteht bei allen vier Patienten vor Auftreten der Erosionen aus MTX mit Prednisolon. Nur bei einem Patienten wurde die Therapie mittels Biologikum eskaliert, allerdings erst vier Jahre nach Auftreten der Erosion. Somit scheint das Hinzutreten der Erosion in diesem Fall das Therapieregime nicht beeinflusst zu haben. Der größte Zeitabstand zwischen EA und letzter vorliegender Röntgenaufnahme liegt bei 84 Monaten.

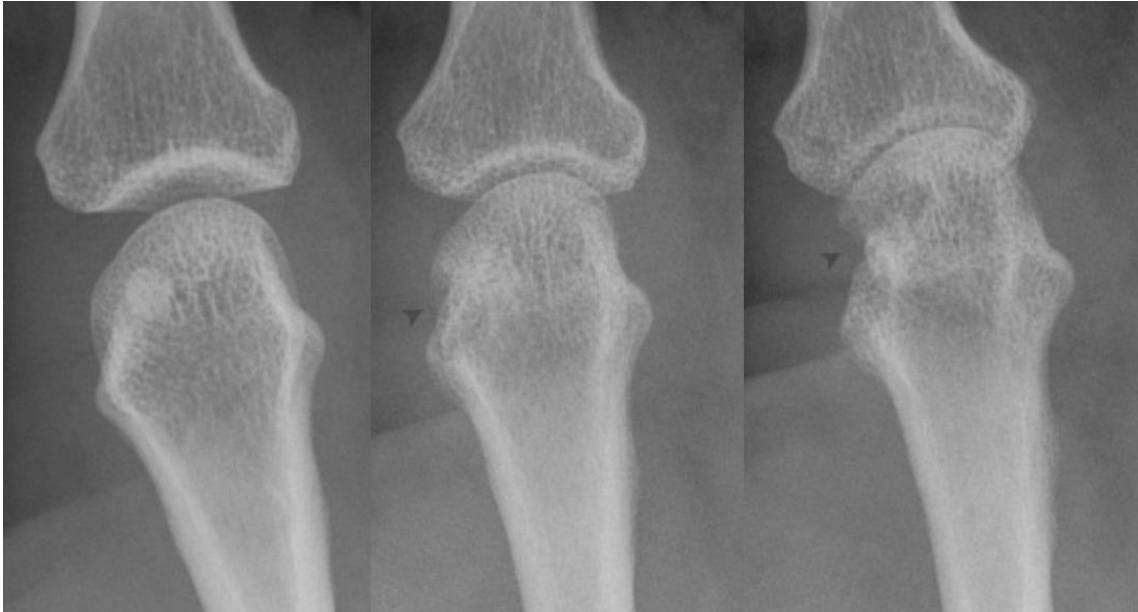


Abb. 29 a.p.-Aufnahmen eines MCP2-Gelenkes in den Jahren 2012, 2014 und 2015 (von links nach rechts) mit Entwicklung einer marginalen Erosion im Bereich des medialen Gelenkkopfes sowie einer zunehmenden Gelenkspaltverschmälerung

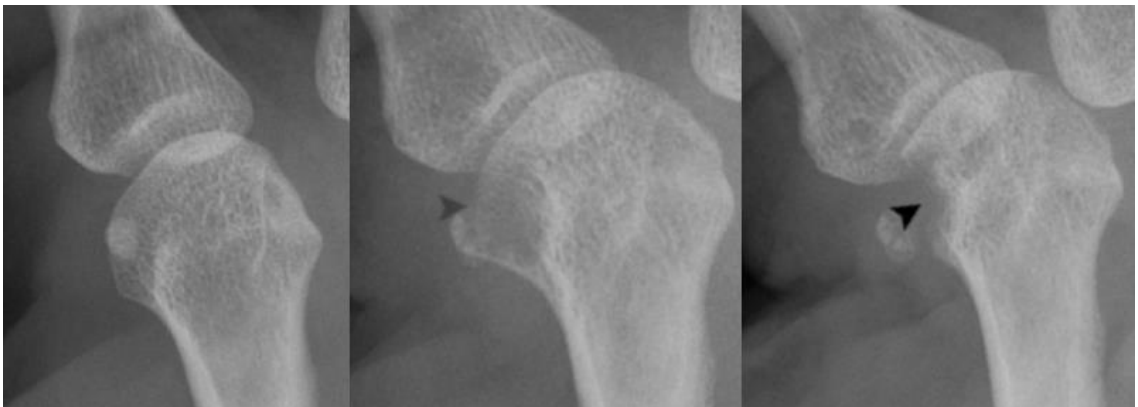


Abb. 30 Schrägaufnahmen des gleichen MCP2-Gelenkes in den Jahren 2012, 2014 und 2015 (von links nach rechts) mit Entwicklung einer marginalen Erosion im Bereich des medialen Gelenkkopfes

In der zweiten Gruppe (21 Patienten), deren erste Röntgenaufnahme frühestens sechs Monate nach ED vorlag, sind sieben Patienten in der ersten Aufnahme erosiv. Fünf zeigen RATVR, zwei haben RAVVR. Der Serostatus aller sieben Patienten ist hoch-positiv. Bei drei dieser sieben Patienten liegt der Zeitraum zwischen ED und uns verfügbarer EA bei 50 bis 62 Monaten. Die übrigen 14 Patienten aus dieser Gruppe entwickeln im Verlauf keine neuen Erosionen. In dieser Untergruppe liegen bei 13 Patienten zwischen ED und EA 7 - 40 Monate.

Für einen Patienten lag uns eine EA nach 71 Monaten vor. Der längste Nachbeobachtungszeitraum eines Patienten liegt in dieser Gruppe bei 84 Monaten.

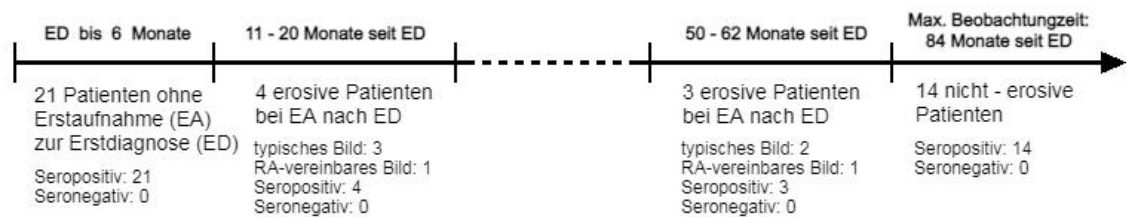


Abb. 31 Entwicklung erosiver Verläufe bei Patienten ohne Röntgenbilder zur ED und Verlaufskontrollen (n = 21)

4.5 Auswertung der Subgruppe mit LORA und RS3PE-Syndrom

Unter den 230 eingeschlossenen Patienten befinden sich 41 Probanden, welche die Diagnose LORA, RS3PE oder Overlap aus LORA mit PMR und RS3PE-Syndrom haben. Aufgeschlüsselt sind es 28 LORA-, 11 RS3PE- und zwei Overlap-Patienten. Die Unterteilung nach Geschlecht ergibt 23 Patientinnen und 18 Patienten. Ca. 85% dieser Subgruppe hat einen seronegativen Status. Die übrigen ca. 15% (n = 6) haben einen hoch-positiven Serostatus und die Diagnose einer LORA. Therapeutisch wurde hauptsächlich Prednisolon als Monotherapie (n = 18) sowie in Kombination mit MTX (n = 19) eingesetzt. Ein geringer Anteil der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie aus csDMARD und Prednisolon. Ein Biologikum wurde bei keinem dieser Patienten eingesetzt.

37 Patienten der Subgruppe zeigen röntgenologisch keine erosiven Veränderungen. Drei Patienten wiesen RATVR auf. Dazu gehören ein seronegativer und ein seropositiver Patient mit LORA sowie ein Patient mit RS3PE-Syndrom. In allen drei Fällen zeigt sich jeweils ein einzelnes erosiv verändertes Gelenk (PSU, MTP5-Gelenk, MCP4-Gelenk). Ein seronegativer Patient mit LORA zeigt RAVVR. Somit haben 7,3% der Subgruppe RATVR, insgesamt 9,7% der Patienten weisen Erosionen auf.

4.6 Auswertung der medikamentösen Therapien

Für die Auswertung der medikamentösen Therapie eines Patienten ordneten wir die erhobenen Daten in folgende Behandlungsgruppen ein: csDMARDs ohne Methotrexat, Methotrexat, Prednisolon sowie b- und tsDMARDs. Außerdem analysierten wir, welches Therapieregime als Mono-Therapie (+ ggf. Prednisolon) eingesetzt wurde. Die genauen Kennzahlen sind Tabelle 8 (s. Seite 29) zu entnehmen.

Circa 86% aller Patienten erhielten eine Therapie mit Prednisolon im Krankheitsverlauf. 12% dieser Patienten (n = 25) haben eine Prednisolon-Monotherapie. 22 der 25 Patienten haben einen negativen Serostatus, drei sind niedrig-positiv. Zu den seronegativen Patienten zählen zehn Patienten mit der Diagnose einer LORA sowie acht mit einem RS3PE-Syndrom. Von den hoch-positiven Patienten wurde kein einziger mit einer Prednisolon-Monotherapie behandelt. Nur ein Patient von den insgesamt 25 Patienten unter Prednisolon-Monotherapie weist RATVR mit einer singulären Erosion am PSU auf. Dieser Patient zählt zur seronegativen LORA-Gruppe. Zwei weitere seronegative Patienten (1x LORA; 1x RA) zeigen RAVVR. 173 Patienten erhielten Prednisolon begleitend zu einer Basistherapie mit mindestens einem DMARD.

MTX ist das am häufigsten eingesetzte Basistherapeutikum. Drei von vier Patienten hatten im Verlauf mindestens einen Therapieversuch mit MTX. 45% des Patientenkollektivs werden basistherapeutisch ausschließlich mit MTX (+ ggf. Prednisolon) behandelt. Eine weitere Gruppe erhält eine Kombinationsbehandlung aus MTX und einem b- oder tsDMARD. Ein vergleichbarer Anteil wurde im Verlauf mit MTX und mindestens einem weiteren csDMARD behandelt (für eine tabellarische Übersicht s. Anhang 10).

In vergleichbaren Anteilen erhielten Patienten der Studienkohorte eine Therapie mit csDMARDs ohne MTX (33%; n = 76) und mit b-/tsDMARDs (26,1%; n = 60). In beiden Gruppen dominieren seropositive Patienten. Von den Patienten, die mit csDMARDs (ohne MTX) behandelt wurden, erhielten etwas mehr als 50% ihre ED bis zum 31.12.2008, der andere Teil danach. In der b-/tsDMARD-Gruppe

liegt die Verteilung bei ca. 60% zu 40%. Die Therapie mit einem csDMARD (ohne MTX) wurde bei 22% der Patienten vor und bei 55% nach dem 31.12.2008 begonnen. Im direkten Vergleich wurde die Therapie mit einem b- bzw. tsDMARD bei 13% der Patienten vor und bei 63% nach dem 31.12.2008 begonnen. In 23% (csDMARD ohne MTX) bzw. 24% (b-/tsDMARD) der Fälle blieb der Therapiebeginn unklar. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Vorliegens von RATVR waren zwischen den Gruppen mit csDMARD und b-/tsDMARD nicht zu ermitteln. Eine detaillierte Untersuchung der einzelnen eingesetzten csDMARDS bzw. b-/tsDMARD wurde aufgrund geringer Patientenzahlen und der großen Anzahl verschiedener Präparate nicht durchgeführt.

Tabelle 11 Gegenüberstellung der Subgruppen mit Therapie aus csDMARD (ohne MTX) und b-/tsDMARD

	csDMARD (ohne MTX)	b-/tsDMARD (ggf. mit MTX)
Gesamt	76	60
Seropositiv/Seronegativ	56/20	53/7
RATVR	16	19
ED bis 31.12.2008	40	37
ED ab 01.01.2009	36	23
Therapiebeginn bis 31.12.2008	17	8
Therapiebeginn ab 01.01.2009	42	38
Therapiebeginn unklar	17	14

5. Diskussion

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Studienkollektiv

Die Patientenakquise dieser retrospektiven Datenanalyse stützte sich auf die hinterlegten ICD-10-Codierungen. Erfasst wurden alle Patienten mit der Codierung M05.xx (seropositive chronische Polyarthritits) oder M06.xx (sonstige chronische Polyarthritits), unabhängig davon, ob die Diagnose als Haupt- oder Nebendiagnose codiert wurde. Grundsätzlich bestand die Möglichkeit einer Fehldiagnose oder -codierung. Durch nachträgliche Durchsicht der Krankenakten und Labordaten versuchten wir, eventuell fehlcodierte Patienten zu identifizieren, damit diese keinen Eingang in das Patientenkollektiv fanden. Eine Fehldiagnose ist insbesondere bei Patienten der seronegativen Gruppe nicht auszuschließen, da im Einzelfall alternative Gelenkerkrankungen vorgelegen haben könnten, welche zu diesem Zeitpunkt nicht korrekt diagnostiziert wurden. Hierzu gehören zum Beispiel die Fingerpolyarthrose, Arthritis urica, CPPD-Arthritis, Psoriasisarthritis, seronegative Spondylarthritiden mit peripherer Beteiligung sowie die reaktive Arthritis.

Der Großteil der untersuchten Patienten (ca. 75%) erhielt die Diagnose einer RA während des Aufenthalts in unserer Klinik, sodass sich die Datierung der ED in diesen Fällen als unkompliziert erwies. Bei Patienten mit schon länger bestehender RA oder auswärtig gestellter Diagnose konnte nicht in jedem Fall das Datum der ED mit Sicherheit festgestellt werden. Der zeitliche Zusammenhang zu den vorliegenden Röntgenaufnahmen konnte folglich nicht hergestellt werden und betroffene Probanden wurden zensiert. Es ist kritisch anzumerken, dass der Zeitpunkt der ED in den meisten Fällen nicht mit dem Beginn der Symptomatik und damit dem Beginn der Grunderkrankung gleichzusetzen ist. Es ist davon auszugehen, dass sich viele Patienten nicht direkt nach Auftreten der ersten klinischen Krankheitszeichen ärztlich vorgestellt haben. Zwischen ED und tatsächlichem Krankheitsbeginn liegt somit eine zeitliche Diskrepanz. Ob sich Patienten mit Erosionen zum Zeitpunkt der ED noch im Frühstadium der

Erkrankung (bis drei Monate) befanden oder ob die RA bereits seit längerem Zeitraum aktiv war und sich strukturelle Schädigungen im Röntgenbild ausbilden konnten, ließ sich in dieser retrospektiven Untersuchung nicht klären.

Insgesamt wurden 205 der 230 untersuchten Patienten mit MTX, anderen csDMARDs oder b-/tsDMARDs behandelt. Von den übrigen 25 Patienten hatten sieben die Diagnose einer RA, acht Patienten hatten ein RS3PE-Syndrom und zehn eine LORA. Diese Patienten wurden lediglich mit einer Prednisolon-Monotherapie behandelt. Wie es in großen Prävalenzstudien üblich ist, wird die Verordnung von DMARDs zur Bestätigung der Diagnosesicherheit einer RA genutzt [73]. Diesem Vorgehen folgend, könnten wir bei einem Großteil unserer Kohorte (89,1%) von einer sicheren Diagnose einer RA ausgehen. Auf Patienten mit LORA und RS3PE-Syndrom ist das Vorgehen nur bedingt anwendbar, da der Einsatz von DMARDs nicht zwangsläufig notwendig ist, sofern die Krankheitsaktivität gering und mit einer niedrigdosierten Prednisolon-Monotherapie zu beherrschen ist. Es verbleiben sieben Patienten mit der Diagnose einer RA ohne Therapie mit einem cs-/b-/tsDMARD. Bei diesen Patienten könnte die Diagnosesicherheit einer RA, gemäß den Kriterien voran genannter Prävalenzstudien, infrage gestellt werden.

Eine weitere Einschränkung der Auswertung ergab sich daraus, dass Röntgenaufnahmen erst ab dem Jahr 2006 ausgewertet werden konnten. Vorherige Aufnahmen lagen nur im Analog-Format vor, deren Beschaffung einen außerordentlich organisatorischen Mehraufwand bedeutet hätten. Darüber hinaus zielte der spätere Arbeitsalgorithmus auf die Auswertung digitaler Bilder ab. Die Möglichkeit der digitalen Nachjustierung versprach eine hochwertigere Beurteilungsqualität

5.1.2 Auswertung der Röntgenbilder

Die konventionelle Radiografie ist die führende Methodik in der bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit RA. Die Befundqualität ist jedoch abhängig von Röntgengerät, Untersuchungsablauf und radiologischem Begutachter. Die untersuchten Röntgenbilder stammen aus einer Zeitspanne von insgesamt ca. 13 Jahren. Der Einsatz verschiedener Röntgengeräte bzw. einzelner Teile (Röntgenröhre, digitale Röntgenplatten) sowie variierende Geräteeinstellungen führen zu qualitativen Unterschieden der angefertigten Röntgenbilder. Trotz standardisierter Vorgaben zur Positionierung von Händen und Vorfüßen (a.p.- und Schrägaufnahmen) variiert die Abbildungsqualität. Hierbei ist zum einen der Unterschied in der Lagerung durch verschiedene medizintechnische Assistenten zu nennen. Zum anderen halten Patienten die zu Beginn der Untersuchung vorgegebene Position nicht immer korrekt bis zur Anfertigung des Röntgenbildes ein, sodass der Strahlengang kleinen Variationen unterliegt. Allumfassend ist kritisch anzumerken, dass die von uns ausgewerteten Röntgenbilder nicht im Zuge der Studie nach einem vorher festgelegten standardisierten Vorgehen angefertigt wurden.

Der wohl einflussreichste Faktor ist die Subjektivität des Untersuchers in der Auswertung und Bewertung der Röntgenbilder. Wir legten zu Beginn fest, dass die Bewertung der Gelenke nach dem Konsensprinzip der drei beteiligten Personen (Doktorand, Rheumatologe OA Dr. Schäfer und Radiologe Prof. Dr. Bohndorf) folgen soll. Trotz vorher definierter Kriterien für das Vorhandensein einer Erosion ergaben sich Grenzfälle, die röntgenologisch nicht eindeutig zu bewerten waren und diskutiert wurden. Dies lag in der Aufnahmequalität, Ausleuchtung, Lagerung der Extremität und dem Strahlengang begründet. Neben der Bewertung einer Erosion trifft das insbesondere auf die Frage zu, ob diese in einem Areal mit osteopenem Knochen zu finden ist. In besagten Grenzfällen obliegt es letztlich der subjektiven Einschätzung des einzelnen Untersuchers, ob die fragliche Stelle als typische Erosion gewertet wird.

5.2 Bewertung der Ergebnisse im Vergleich mit der Fachliteratur

Für die Bewertung unserer Ergebnisse ist hervorzuheben, dass die aktuellen Daten die Erosivität von RA-Patienten zu Zeiten von breit eingesetzten Basistherapeutika widerspiegeln. Das vorrangige Ziel lag in der Erfassung des prozentualen Anteils von RA-Patienten mit einem RATVR. Ausgangspunkt der Studie waren die ACR-EULAR-Kriterien zur Klassifikation der RA von 2010 [59]. Trotz der beschriebenen Klassifikationsmöglichkeit über typische erosive Veränderungen im Röntgenbild fehlte in den ACR-EULAR-Kriterien eine detaillierte Definition des entsprechenden radiologischen Bildes. Diese wurde in einer Veröffentlichung von 2013 nachberichtet. Erst nach Auswertungsbeginn der Röntgenaufnahmen stießen wir in der begleitenden Literaturrecherche auf das 2013 veröffentlichte Kriterienset in Anlehnung an die ACR-EULAR-Klassifikation von 2010 [60]. Im Zuge unserer Studie erarbeiteten wir anhand von den in der Fachliteratur aufgeführten Prädilektionsstellen ein abgewandeltes Kriterienset für RATVR [46, 48, 58, 64, 65, 70]. Wir sehen den Nutzen unseres Kriteriensets darin, dass es zur Bestätigung bei klinischem Verdacht auf eine RA hinzugezogen werden kann, auch wenn der ACR-EULAR-Score (Anzahl geschwollene Gelenke, AK-Serologie, CRP/BSG, Dauer der Symptomatik) zur Klassifizierung einer RA formal nicht erfüllt wird. Die Anwendung ist relativ einfach und erscheint aufgrund einer reduzierten Anzahl von zu bewertenden Strukturen im klinischen Alltag praktikabel. Zudem stehen die notwendigen Röntgenaufnahmen (a.p.- und Schrägaufnahmen der Hände sowie a.p.-Aufnahmen der Vorfüße) bei vielen Patienten im Rahmen der Frühdiagnostik einer möglichen Arthritis bereits zur Verfügung. Dementsprechend kann auch eine Bewertung der Röntgenbilder bei bereits entlassenen Patienten erfolgen. Retrospektiv können auf diesem Weg angefertigte Röntgenaufnahmen Eingang in weitere Studien finden.

Laut den postulierten Kriterien von 2013 liegt ein typisches Bild einer RA vor, wenn Erosionen in mindestens drei Gelenken des SvdH-Scores zu finden sind. Problematisch erscheint dabei, dass das zugrundeliegende Patientenkollektiv aus verschiedenen Früharthritis-Kohorten entstammt und somit eine sehr hohe

Wahrscheinlichkeit für die spätere Entwicklung einer RA bestand ("*Data on 3,115 patients from 9 early arthritis cohorts who were considered not to have evidence of another possible diagnosis (than RA) explaining their presentation were obtained.*") [59]. Diese dezidierten Früharthritis-Kohorten spiegeln den klinischen Alltag nicht wider.

In unserer Studie lag der Fokus auf der Erhebung von „Real-World-Daten“, welche die Heterogenität des Patientenguts eines rheumatologischen Zentrums abbilden sollten. Das Ziel unserer Studie und weiterer Folgeuntersuchungen soll die Entwicklung und Validierung eines röntgenologischen Kriteriensets für die RA sein. Dies soll zur differentialdiagnostischen Identifizierung einzelner Individuen mit einer RA aus dem breiten Patientenspektrum mit noch nicht diagnostizierter entzündlicher Gelenkerkrankung beitragen.

5.2.1 Kritik am SvdH-Score als Basis für die RA-Klassifikation

Der SvdH-Score ist ein für Studien konzipiertes Tool zur quantitativen Analyse des Progresses erosiver Gelenkerkrankungen. Eine Aussage über die Sicherheit der Diagnose lässt sich hingegen nicht ableiten. Ein sich daran anschließender Kritikpunkt nimmt Bezug auf die in den SvdH-Score einfließenden Gelenke: Es gehen Gelenke in die Bewertung ein, welche aufgrund verschiedener Ursachen unspezifisch erosiv verändert sein können. Hier sind insbesondere das IP-Gelenk der Hand sowie das MTP1-Gelenk des Fußes zu nennen. Außerdem differenziert der SvdH-Score nicht zwischen einer qualitativ RA-typischen Erosion (marginale Lokalisation, gelenknahe Osteopenie) und einer nicht für eine RA-typischen Erosion (zentrale Lokalisation, fehlende gelenknahe Osteopenie). Somit können nicht-typische Erosionen die Gesamtzahl erosiver Lokalisationen erhöhen und damit fälschlicherweise das Vorliegen einer RA suggerieren. Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, legten wir fest, dass eine einzige Erosion an einer Prädilektionsstelle für die RA-Klassifikation genügt, insofern die zusätzlich geforderten Merkmale (marginale Lokalisation, gelenknahe Osteopenie [42, 74]) erfüllt sind.

Alle Patienten unseres Studienkollektivs, die die EULAR-Kriterien für ein RA-typisches Röntgenbild erfüllen, erfüllen ebenfalls die Kriterien für der von uns postulierten RATVR (n = 33). Darüber hinaus erfüllten 20 weitere Patienten die Kriterien für unsere RATVR, jedoch nicht die EULAR-Kriterien, da maximal zwei Gelenke erosiv verändert waren. Vor dem Hintergrund der in Kapitel 4.3.3 nachgewiesenen Vollständigkeit aller Röntgensätze von Patienten mit RATVR zeigt dieser Sachverhalt, dass unser Kriterienset (RATVR) - im Kontrast zu den EULAR-Kriterien – eine höhere Sensitivität (25% vs. 16% bei Patienten mit vollständigem Röntgensatz) aufweist. Bereits eine Erosion in einer typischen Prädilektionsstelle reicht aus, um unsere RATVR zu erfüllen, insofern weitere RA-typische Charakteristika (marginale Lage, gelenknahe Osteopenie) erfüllt werden. Somit erscheint es naheliegend, dass die von der EULAR-Taskforce geforderte Anzahl von mindestens drei erosiv veränderten Gelenken nicht zwingend notwendig ist und gemäß unseres postulierten Kriteriensets reduziert werden kann.

5.2.2 Erosivität von RA-Patienten im Anfangsstadium

Ein weiterer Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist die prozentuale Erfassung von Patienten mit RA-typischen Veränderungen im Röntgenbild, welche bereits zum Zeitpunkt der ED sichtbar waren (s. Kapitel 4.2.2). In vielen publizierten Studien wurde der radiologische Progress einer „early“ RA über einen Zeitraum von mehreren Jahren untersucht [65, 70, 75, 76, 77, 78]. In all diesen Studien erfolgte die initiale Erhebung des radiologischen Gelenkstatus. Der Anteil an erosiven Veränderungen in den röntgenologischen Erstaufnahmen der Patienten lag zwischen 29 – 54%. Jedoch variierte der Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und erster Röntgenaufnahme in den einzelnen Publikationen deutlich. Die Patienten wiesen im Mittel eine Krankheitsdauer von 8 – 12 Monaten auf, bevor die erste Röntgenaufnahme gemacht wurde

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen sind in der publizierten Literatur die prozentualen Anteile für erosiv-veränderte Gelenke bei RA im frühen Stadium höher. Allerdings sind einige Faktoren zu berücksichtigen, die diese Diskrepanz begünstigen könnten. Erstens wurden in den dargelegten Studien nicht nach einem

„RA-typischen“ Röntgenbild gesucht. Einfließende Erosionen konnten somit an unspezifischen Gelenken vorkommen und mussten nicht zwangsläufig wichtige Nebenkriterien (gelenknahe Osteopenie, marginale Lokalisation) erfüllen. Wenn man unseren Datensatz nach dem Auftreten von jeglichen Erosionen zum Zeitpunkt der ED untersucht, so finden sich 40 Patienten (26,1%). Zweitens gab es große Unterschiede bezüglich des Zeitraums zwischen Röntgenaufnahme und Startpunkt. Der in unserer Studie definierte Korridor von drei Monaten vor bzw. nach ED war bewusst eng gewählt, da bekannt ist, dass erosive Veränderungen insbesondere in den ersten Monaten der Krankheit auftreten und anschließend fortschreiten können.

So untersuchten Nell et al. (2004) RA-Patienten in frühen Krankheitsstadien, um die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Therapie zu begründen. Die Patienten des Studienkollektivs wurden in ‚very early RA‘ (VERA) und ‚late early RA‘ (LERA) eingeteilt. In der VERA-Gruppe, welche aus Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von drei Monaten bestand, fanden sich in 25% der Fälle Erosionen an Händen und Füßen zum Studienbeginn. In der LERA-Gruppe mit einer mittleren Krankheitsdauer von 12 Monaten war der Anteil auf 50% gestiegen [79].

Eine große Follow-up-Studie zur Untersuchung von prädiktiven Faktoren für die Entwicklung einer RA (ESPOIR-Kohorte) zeigte in der Baseline-Analyse von insgesamt 813 Patienten ein vergleichbares Bild. Wenngleich zu Beginn der Studie keine definitive Diagnose gestellt worden war, erfüllten zu diesem Zeitpunkt bereits ca. 75% der Patienten die ACR-Kriterien für eine RA. 22% der Studienprobanden hatten bereits nach einer mittleren Krankheitsdauer von ca. 3,5 Monaten radiologisch nachweisbare Erosionen [62].

5.2.3 Entwicklung von Erosionen im Krankheitsverlauf der RA

In einer Studie von 1995 zeigten van der Heijde et al., dass bei den untersuchten Patienten bereits 70% im ersten Jahr erosive Veränderungen entwickelt haben. In der weiteren Beobachtung über drei Jahre blieb der Anteil der Patienten mit röntgenologisch nachweisbaren Erosionen weitgehend stabil. Die

Schlussfolgerung war, dass sich schon frühzeitig zeigt, ob Patienten einen erosiven Krankheitsverlauf entwickeln. Außerdem wurde ersichtlich, dass bei Patienten mit frühzeitigen Erosionen nicht in erster Linie die Anzahl weiterer Läsionen, sondern der Schweregrad bereits bestehender Läsionen im zeitlichen Verlauf zunimmt [80]. Unsere Untersuchung lieferte vergleichbare Ergebnisse: Es gab nur wenige Patienten, die zu Anfang röntgenologisch unauffällig waren und in späteren Folgeaufnahmen erosive Veränderungen entwickelten. Umgekehrt ist der Schluss zu ziehen, dass im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf dokumentierte Erosionen wahrscheinlich schon im frühen Krankheitsstadium an gleicher Stelle vorlagen, wenngleich in milderer Ausprägung. Patienten, die neue Erosionen entwickelten, gehörten ausschließlich zur seropositiven Gruppe.

Vor diesem Hintergrund darf die Frage gestellt werden, inwiefern wiederholte Röntgenaufnahmen einen differentialdiagnostischen Nutzen haben. Die in der S3-Leitlinie der DGRh empfohlenen jährlichen Röntgenverlaufskontrollen [47] leisten allerdings einen wichtigen Beitrag in der Beurteilung der radiologischen Progression unter etablierter Basistherapie. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass der radiologische Progress unter MTX maßgeblich reduziert wird [81] und unter Januskinase-Inhibitoren oder TNF α -Blockern fast vollständig zum Erliegen kommt [82–84]. In Bezug auf unsere Arbeit, war dies kein Teil der Fragestellungen, sodass die Studienkonzeption keine Aussage über die Frage zulässt, wie oft eine Röntgenaufnahme im Verlauf erfolgen sollte.

5.2.4 Diskussion des Symptom- bzw. Krankheitsbeginns in Studien

Die in der Studie von van der Heijde et al. aufgezeigten Prävalenzen von Erosionen im frühen Stadium einer RA sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar [80]. Allerdings ist zu beachten, dass wir in unserer Studie die ED und nicht den Symptombeginn als Krankheitsbeginn definierten. Somit besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit bereits länger bestehender Symptomatik die Auswertung der Erosionen im „frühen Krankheitsstadium“ (+/- drei Monate im Zeitraum der ED) verfälschen. Der in vielen publizierten Studien gewählte Bezug auf den Krankheitsbeginn ist jedoch kritisch zu betrachten, da die Angaben eines Patienten

über erstmalig aufgetretene Symptome bei einem schleichend beginnenden Krankheitsbild sehr unpräzise sein können und somit die folgenden Ergebnisse einer Studie maßgeblich verzerren.

Wir versuchten, bei jedem Patienten den Krankheitsbeginn zu recherchieren. Für das retrospektive Studiendesign lagen uns dafür ausschließlich Arztbriefe und Ambulanzdokumentationen vor, aus denen in vielen Fällen keine bzw. nur sehr unkonkrete Angaben hinsichtlich des Auftretens der initialen Symptomatik hervorgingen. Für eine statistische Auswertung war die Menge der auf diese Weise zu erhebenden Daten zu gering und ungenau, sodass wir uns auf den besser erfassbaren Zeitpunkt der ED konzentrierten. In den aufgeführten zumeist prospektiven Studien wurde eine Anamnese zu Studienbeginn durchgeführt, sodass für jeden Patienten ein ungefährer Zeitpunkt der erstmaligen Symptomatik (insofern erinnerlich) ermittelt werden konnte.

5.2.5 Radiologische Erosivität und Serostatus

Ein weiterer Interessenpunkt unserer Studie lag in der Korrelation vom Serostatus und radiologischer Erosivität. In der Analyse sahen wir einen statistischen Zusammenhang zwischen Serostatus eines Patienten und Vorliegen von RATVR. Der Großteil an Patienten mit röntgenologischen Erosionen wies einen positiven Serostatus auf. Erosive Patienten mit negativem Serostatus stellten eine Minderheit dar. In unserer Studienpopulation ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen positivem Serostatus und erosivem Verlauf nachweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten der meisten Studien, welche der gleichen Fragestellung (Korrelation zwischen Serostatus und erosivem Krankheitsverlauf) nachgingen [85–89]. Konträr dazu steht die prospektive Studie von Barra et al. Im untersuchten Studienkollektiv zeigen mehr seronegative als seropositive Patienten zu Studienbeginn erosive Veränderungen [90].

In der aktuellen Studienlage finden die Daten von Barra et al. nahezu keine Bestätigung. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte darin begründet liegen, dass zum Veröffentlichungszeitpunkt der Studie eine seropositive RA allein durch den Nachweis von RF deklariert wurde. So zeigen

die Studien von Majka et al., Berglin et al., Guler et al. und Terao et al. eine signifikante Assoziation von positiven CCP-Antikörpern und dem Auftreten von Erosionen [30, 91, 92, 93]. Im Vergleich dazu liegen im Hinblick auf den RF heterogene Studienergebnisse vor. Eberhardt et al. fanden eine schwache Korrelation zwischen RF und dem Schweregrad radiologischer Erosionen [94]. Eine ältere Studie aus dem Jahr 1987 von Arnason et al. zeigte einen statistischen Zusammenhang zwischen RF-Titer und der Anzahl erosiver Veränderungen [23]. Dieses Ergebnis wird ebenfalls von einer 2012 veröffentlichten Studie von Aletaha et al. unterstützt. Die Daten zeigten eine positive Korrelation zwischen RF-Titer und radiologischer Erosivität. Zudem wurde ein von anderen Faktoren unabhängiger Einfluss eines positiven RF-Status auf die Entwicklung von Erosionen postuliert [95]. Im Gegensatz dazu erbrachte die Studie von van der Linden et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Vorliegen von RF, CCP- oder MCV-Antikörpern und der Entwicklung von Erosionen. Darüber hinaus sahen die Autoren erst bei Vorliegen von zwei oder mehreren positiven Autoantikörpern ein erhöhte Rate an Gelenkerosionen [96].

In unserer Studienpopulation zeigten isoliert RF-positive Patienten signifikant häufiger RA-typische Veränderungen als Patienten mit einem isoliert erhöhten CCP-Antikörper-Titer (s. Kapitel 4.2.4). Dieses Ergebnis ist mit den Beobachtungen aus der bereits zitierten Studie von Terao et al. vergleichbar, welche in der Gegenüberstellung von RF und CCP-Antikörpern einen größeren prädiktiven Wert für RF im Hinblick auf die Entwicklung von Erosionen fanden [93]. Andere Studien zeigten einen verstärkten Einfluss von positiven CCP-Antikörpern auf einen erosiven Verlauf [97–99]. Trotz des Erreichens eines Signifikanzniveaus mit einem p-Wert von $<0,05$ muss auf die niedrige Fallzahl (12 Patienten mit isoliert-erhöhtem RF, 18 Patienten mit isoliert-erhöhten CCP-AK) in unserer Studie hingewiesen werden, sodass wir dieses Ergebnis als nicht belastbar halten. Für eine statistisch höhere Aussagekraft bedarf es der gezielten Untersuchung einer größeren Patientenzahl, welche die Kriterien (isoliert RF-positiv oder isoliert CCP-AK-positiv) erfüllen.

5.2.6 Radiologisch-symmetrische Erosivität bei RA-Patienten

Unsere Daten zeigten, dass das Vorliegen eines symmetrisch-erosiven Befallmusters in den meisten Fällen mit einem positiven Serostatus vergesellschaftet ist. 1983 berichteten bereits Burns und Calin über diesen Zusammenhang. 1985 folgte die Studie von Scott et al. In diesen Studien fanden ausschließlich Handaufnahmen von Patienten mit einer diagnostizierten RA Eingang. Die Definition der Symmetrie war strikter als in unserer Untersuchung. So wurde eine "globale Symmetrie" attestiert, wenn die exakt gleichen erosiv veränderten Lokalisationen an beiden Händen (z.B. linkes und rechtes MCP2-Gelenk) gesehen wurden [100, 101]. Wir hingegen definierten das Vorliegen einer Symmetrie, wenn Gelenke einer Reihe (PIP-, MCP-, MTP-Reihe) jeweils rechts- und linksseitig betroffen waren. Scott et al. konnten einen symmetrischen Gelenkbefall bei 63% der insgesamt 50 Patienten nachweisen. Ein Unterschied zwischen der seropositiven und seronegativen Gruppe wurde nicht untersucht. Bei Burns und Calin zeigten 6% der seronegativen und 93% der seropositiven Patienten ein symmetrisches Erosionsmuster.

Ein vergleichbar hoher Anteil von seropositiven Patienten mit symmetrischem Befall der Hände zeigte sich in unseren Daten nicht. Lediglich 11,4% der Seropositiven hatten ein symmetrisches Erosionsmuster. Unter den seronegativen Patienten war kein einziger Patient mit symmetrischen Erosionen in den Handaufnahmen. Da die Ausprägung beidseitiger Erosionen zwangsläufig mit der absoluten Anzahl an Erosionen zusammenhängt, ist das Ergebnis in der seronegativen Gruppe gut zu erklären. Bei unseren Patienten mit positivem Serostatus dürften der frühere Zeitpunkt der Röntgenaufnahme (bei Burns und Calin nach durchschnittlich 8,9 Jahren Krankheitsaktivität) sowie der zeitnahe Beginn einer Basistherapie ausschlaggebend dafür gewesen sein, dass deutlich weniger Patienten (symmetrische) Erosionen entwickelten.

Es ist zudem hervorzuheben, dass Burns und Calin keine Aufnahmen der Vorfüße ausgewertet haben. Hier sahen wir im Vergleich zu den Händen mehr symmetrische Erosionen mit Schwerpunkt auf dem MTP5-Gelenk bei

seropositiven Patienten. In der Studie von Halla et al. (1985) untersuchten die Autoren das Auftreten von symmetrischen Erosionen an Händen und Vorfüßen in Abhängigkeit vom Serostatus. Im Kontrast zu anderen Studien und unseren Ergebnissen fanden sie keinen Zusammenhang zwischen Serostatus und dem Auftreten symmetrischer Erosionen. Interessanterweise lag sogar bei den seronegativen Patienten öfter eine Symmetrie im Bereich der MTP-Gelenke (37%) vor, als bei den Seropositiven [102]. Diese Daten stehen im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Weder das häufige Auftreten von symmetrisch verteilten Erosionen noch die absolute Menge an Erosionen in der seronegativen Patientengruppe von Halla et al. lassen sich in unserer Arbeit reproduzieren. Einschränkend muss zu dieser Studie erwähnt werden, dass die Daten aus einer Zeit stammen (1986), in denen weder CCP-AK noch die Bestimmung des HLA-B27-Status in der Differentialdiagnostik etabliert waren, sodass die Diagnosesicherheit der seronegativen Gruppe sowie der RA an sich in Frage gestellt werden kann. Außerdem waren damals noch keine validierten radiologischen Kriterien für RA-typische Erosionen etabliert, sodass möglicherweise nicht-typische Erosionen das Vorliegen einer RA-bedingten Symmetrie vortäuschen konnten.

5.2.7 Erosivität im Bereich der Prädilektionsstellen und Gelenkreihen

Einen weiteren Endpunkt unserer Studie markierte die Untersuchung bezüglich der Verteilung der Erosionen innerhalb der einzelnen Gelenke und Gelenkkompartimente. Die vier am häufigsten erosiv veränderten Lokalisationen waren das MTP5-Gelenk, der PSU, sowie das MCP2- und MCP3-Gelenk in absteigender Häufigkeit. Dieser Befund entsprach den in der Literatur angeführten Prädilektionsstellen. Allerdings zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den relativen Anteilen erosiv veränderter Gelenke der MCP- und MTP-Reihe. Bereits Fletcher und Rowley äußerten 1952 die Vermutung, dass „die Röntgenaufnahme der Füße höchstwahrscheinlich die meisten diagnostischen Informationen hervorbringen“. Daher postulierten sie, dass bei klinischem Befall von Händen und Füßen positive radiologische Zeichen mit höherer

Wahrscheinlichkeit in den Fußaufnahmen zu finden sind [8]. Unsere Daten decken sich mit den Ergebnissen von Lindquist et al., welche im Frühstadium der RA vorwiegend Erosionen am Fuß beobachteten [75]. Brook et al. berichten von einem Studienkollektiv bestehend aus 67 Patienten mit erosiv verlaufender RA, von denen 35,8% im Vorfuß und 16,4% in der Hand erstmalig Erosionen zeigten [65]. Trotz der kleineren Patientenzahl in unserer Subgruppe, können wir dieses Verhältnis bestätigen.

Der PSU ist eine weitere wichtige Lokalisation für Erosionen im Bereich der oberen Extremität. Martel beschrieb 1965 das Auftreten von frühzeitigen Erosionen am PSU bei Patienten mit RA in 46% der untersuchten Patienten [44]. Wir fanden einen erodierten PSU in 32% aller Patienten mit RATVR. Zur ED sahen wir einen erodierten PSU in 14 von 30 Patienten mit RATVR. Das entspricht 46,6% der Fälle und ist mit den bereits vor 55 Jahren beobachteten Daten von Martel nahezu identisch. Jedoch bleibt zu hinterfragen, ob die RA-Diagnose der bei Martel untersuchten Patienten in jedem Fall korrekt war, da die Klassifikation einer RA zur damaligen Zeit weniger sensitiv und spezifisch war.

In der Untersuchung der Patientengruppe mit RATVR überraschte das PIP-4-Gelenk aus der Reihe der PIP-Gelenke mit dem häufigsten Vorkommen von Erosionen. Obwohl die Fachliteratur die PIP-Gelenke als potentielle klinisch sowie radiologisch betroffene Lokalisationen erwähnt, gibt es nur wenig statistische Daten bezüglich der Verteilung erosiver Prozesse. Am häufigsten findet das PIP3-Gelenk Erwähnung. So soll dieses nicht nur häufig symmetrisch betroffen [42, 63], sondern in den meisten Fällen als erstes aller PIP-Gelenke betroffen sein [44]. In der o.g. Subgruppe zeigten sich lediglich 5% der untersuchten PIP3-Gelenke als erosiv verändert. Im Vergleich dazu war das PIP4-Gelenk mehr als doppelt so häufig (11%) erodiert, allerdings ließ sich im Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz nachweisen, sodass wir die Ergebnisse im Rahmen der kleinen Fallzahlen als mögliche zufällige Häufung interpretierten. Wie jedoch bereits in Kapitel 4.3.1 dargelegt, hat das Vorliegen von PIP-Erosionen in unserem Studienkollektiv keinen Einfluss auf die Klassifikation als RATVR.

Daraus leiteten wir ab, dass der Ausschluss der PIP-Gelenke von der Bewertung ohne einen relevanten Verlust der Sensitivität unseres Kriteriensets einhergeht.

5.2.8 Erosionen im proximalen und distalen Gelenkkompartiment

Ein bisher in den meisten Studien unbeachteter Aspekt der erosiven Veränderungen ist die intraartikuläre Verteilung der Erosionen. Dabei werden die proximalen und distalen Gelenkkompartimente getrennt voneinander begutachtet. Martel beschrieb in seiner Studie über die radiologische Manifestation der RA (1968) ein Überwiegen von erosiven Veränderungen im Bereich des proximalen Gelenkkompartiments in Händen und Vorfüßen [44]. Bereits 1952 stellten Fletcher und Rowley fest, dass der distale Gelenkpart nur selten erosiv verändert ist. Einzige Ausnahme bildete das MCP1-Gelenk, welches heutzutage jedoch nicht als typische Lokalisation für RA-typische Erosionen gewertet wird [8]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam van der Heijde (1996), welche insbesondere im Bereich der MTP-Gelenke große Erosionen am proximalen Pol beschrieb [103]. Unsere Daten liefern erneut einen Hinweis auf das vermehrte Vorkommen von Erosionen im proximalen Gelenkanteil. Die Beobachtung von isoliert-proximalen Erosionen in bis zu zwei von drei Fällen im Bereich der MTP-Gelenke (Ausnahme MTP2-Gelenk) fand sich in noch ausgeprägterer Form in den PIP- und MCP-Gelenken wieder (siehe Kapitel 4.3.4). Wenngleich unsere Daten mit den oben angeführten Ergebnissen anderer konventionell-radiologischen Studien grundsätzlich übereinstimmen, so finden sich in Untersuchungen, welche mit Hilfe von MRT und CT den gleichen Fragestellungen nachgegangen sind, abweichende Ergebnisse. Eine aktuellere Studie von Siddle et al., welche MRT-gestützt die Verteilung von Erosionen untersuchte, ergab, dass in insgesamt 120 untersuchten MTP-Gelenken 85 Gelenke proximale Erosionen aufwiesen. Die meisten davon wurden im MTP5 gesehen. Gleichzeitig wurde in 57 MTP-Gelenken Erosionen im distalen Kompartiment detektiert [104]. Ein direkter Vergleich zu unseren Daten ist schwierig, da die Aufschlüsselung in isoliert proximale und distale Erosionen fehlt. Wenn man unsere Daten für die MTP-Reihe auf die undifferenzierte Zählung von proximalen und distalen Erosionen reduziert, so stellt sich folgendes Ergebnis

dar: 103 proximale Erosionen stehen 41 distalen Erosionen in insgesamt 488 untersuchten Gelenken von 53 Patienten gegenüber, welche die Kriterien für RATVR erfüllten.

In der MRT-Studie von Siddle et al. ist das Verhältnis von detektierten proximalen zu distalen Erosionen im Röntgen (2,5:1) höher als im MRT (1,5:1). Zudem war der Anteil erosiv veränderter Gelenke im MRT (mind. 71%) mehr als dreimal so hoch wie in unserer Studie mit konventionellen Radiografien (23,3%). Eine Begründung dafür könnte die dreidimensionale Darstellung mit überlagerungsfreier Darstellung sein, sodass auch kleinere Erosionen gesehen werden, welche im Röntgenbild projektionsbedingt nicht in Erscheinung treten. Dass im distalen Kompartiment magnetresonanztomografisch mehr Erosionen detektiert wurden, kann ebenfalls durch die erschwerte Darstellbarkeit im konventionellen Röntgen begründet sein. In Zusammenschau lassen diese Ergebnisse mutmaßen, dass das MRT sensitiver als die konventionelle Radiografie in der Erfassung erosiver Gelenke ist. Das bestätigen Studien mit einer RA im Frühstadium [105].

6. Zusammenfassung

Diese Studie befasste sich mit der Frage, wie viele Patienten mit bereits diagnostizierter RA ein neu erstelltes Kriterienset für ein RA-typisches Röntgenbild erfüllen. Die von uns definierten Kriterien zeichnen sich im Vergleich zu den von der EULAR-Taskforce publizierten Kriterien durch eine reduzierte Anzahl zu untersuchender Gelenke und notwendiger Erosionen aus.

Vor allem seropositive Patienten zeigen ein RA-typisches Röntgenbild. Dies trifft sowohl auf das gesamte Studienkollektiv als auch explizit auf die Patienten mit Röntgenaufnahmen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu. Isoliert RF-positive Patienten weisen hierbei statistisch signifikant mehr typisch-erosive Veränderungen als isoliert CCP-Antikörper-positive Patienten auf. Für eine differenziertere und statistisch belastbarere Aussage müssen Untersuchungen mit größeren Studiengruppen folgen. Weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Erstdiagnose scheinen keinen Einfluss auf das Vorliegen eines typischen Röntgenbildes zu haben.

Nur ein kleiner Anteil der Patienten entwickelt im weiteren Verlauf nach Erstdiagnose und Therapiebeginn neue Erosionen. Das nachfolgende Auftreten von RATVR bei zu Beginn nicht-erosiven Patienten ist selten. Demzufolge führen regelmäßige Röntgenverlaufskontrollen alle sechs bzw. zwölf Monate selten zu einem relevanten differentialdiagnostischen Informationszugewinn.

Die in der Fachliteratur beschriebenen Prädilektionsstellen für erosive Veränderungen in PSU, MCP2-, MCP3- und MTP5-Gelenk konnten wir in unserer Patientengruppe bestätigen. In der Untersuchung von Erosionen nach deren intraartikulärer Lokalisation, zeigt sich der proximale Gelenkpol deutlich häufiger betroffen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen weiterer konventionell-radiografischen Studien.

Letztlich konnten wir mit dieser Studie zeigen, dass unser Kriterienset für das RA-typische Röntgenbild von einer großen Mehrheit der röntgenologisch erosiven RA-Patienten erfüllt wird. Ob unsere postulierten RATVR eine ebenso überzeugende Spezifität haben, ließ sich mit unserem gewählten Studiendesign und der gegebenen Studienpopulation nicht klären. Für diese Fragestellung wäre eine differenzierte Überprüfung an Patienten mit anderen erosiven Gelenkerkrankungen notwendig. Anschließend könnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob unser Kriterienset eine ausreichende Spezifität besitzt, um das Vorliegen einer RA bei erosiv veränderten Gelenken zu bestätigen.

7. Literaturangaben

1. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, Zink A (2009) Advance and Unmet Need of Health Care for Patients with Rheumatoid Arthritis in the German Population - Results From the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 48:650–657
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. (2008) Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States - Part I. *Arthritis Rheum* 58:15–25
3. Albrecht K, Callhoff J, Strangfeld A (2022) Steigt die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis wirklich an? *Z Rheumatol* 81:323–327
4. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J et al. (2016) Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Z Rheumatol* 75:819–827
5. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006) Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 36:182–188
6. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002) Trends in Incidence and Mortality in Rheumatoid Arthritis in Rochester, Minnesota, Over a Forty-Year Period. *Arthritis Rheum* 46:625–631
7. Spector TD, Hart DJ, Powell RJ (1993) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Factor in Women - Evidence for a Secular Decline. *Ann Rheum Dis* 52:254–257
8. Fletcher DE, Rowley KA (1952) The Radiological Features of Rheumatoid Arthritis. *Br J Radiolog* 25:282–295
9. Sparks, JA, Chang SC, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW (2016) Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res* 68:753–762
10. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, Dubreuil M, Neogi T, Aviña-Zubieta JA, Rai SK, Choi HK (2017) Improved Survival in Rheumatoid Arthritis: A General Population-based Cohort Study. *Ann Rheum Dis* 76:408–413
11. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M (2017) Improvement in 5-year Mortality in Incident Rheumatoid Arthritis Compared with the General Population - Closing the Mortality Gap. *Ann Rheum Dis* 76:1057–1063
12. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GMT, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, Vries RRP, de Gregersen PK, Toes REM, Criswell LA (2005) Refining the Complex Rheumatoid Arthritis Phenotype Based on Specificity of the HLA-DRB1 Shared Epitope for Antibodies to Citrullinated Proteins. *Arthritis Rheum* 52:3433–3438
13. Jonsson T, Valdimarsson H (1993) Is Measurement of Rheumatoid Factor Isotypes Clinically Useful? *Ann Rheum Dis* 52:161–164
14. Mikuls TR (2010) Rheumatoid Arthritis Incidence: What Goes Down Must Go Up? *Arthritis Rheum* 62:1565–1567
15. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C et al. (2010) Silica Exposure Among Male Current Smokers is Associated with a High Risk of Developing ACPA-positive Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1072–1076
16. Costenbader KH (2006) Epstein-Barr Virus and Rheumatoid Arthritis: Is there a Link? *Arthritis Res Ther* 8:1–7

17. Deo SS, Shetty RR, Mistry KJ et al. (2010) Detection of Viral Citrullinated Peptide Antibodies Directed Against EBV or VCP: In Early Rheumatoid Arthritis Patients of Indian Origin. *J Lab Physicians* 2:93–99
18. Mikuls TR, Payne JB, Yu F et al. (2014) Periodontitis and *Porphyromonas Gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 66:1090–1100
19. Uhl M (1999) Radiologie des Handskeletts: Teil 1: Entzündliche Gelenkerkrankungen und Rheumatologie. *Der Radiologe* 39:432–449
20. Rycke L de, Peene I, Hoffman IEA et al. (2004) Rheumatoid Factor and Anticitrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: Diagnostic Value, Associations with Radiological Progression Rate, and Extra-articular Manifestations. *Ann Rheum Dis* 63:1587–1593
21. Waaler E. (1940) On the Occurrence of a Factor in Human Serum Activating the Specific Agglutination of Sheep Blood Corpuscles. *Acta path microbiol scand* 17:172–188
22. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA et al. (2005) Autoantibody Profiling as Early Diagnostic and Prognostic Tool for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1731–1736
23. Arnason JA, Jonsson T, Brekkan A et al. (1987) Relation Between Bone Erosions and Rheumatoid Factor Isotypes. *Ann Rheum Dis* 46:380–384
24. Saraux A, Berthelot JM, Allain J (2002) Value of Laboratory Tests in Early Prediction of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*:155–165
25. Korpilähde T, Heliövaara M, Kaipiainen-Seppänen O et al. (2003) Regional Differences in Finland in the Prevalence of Rheumatoid Factor in the Presence and Absence of Arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:353–355
26. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R (2013) Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers* 35:727–734
27. Bennett PH, Burch TA (1968) The Distribution of Rheumatoid Factor and Rheumatoid Arthritis in the Families of Blackfeet and Pima Indians. *Arthritis Rheum* 11:546–553
28. Schellekens GA, Visser H, De Jong, Ben A. W. (2000) The Diagnostic Properties of Rheumatoid Arthritis Antibodies Recognizing a Cyclic Citrullinated Peptide. *Arthritis Rheum* 43:155–163
29. Aggarwal R, Liao K, Nair R et al. (2009) Anti-citrullinated Peptide Antibody Assays and their Role in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 61:1472–1483
30. Majka DS, Deane KD, Parrish LA et al. (2008) Duration of Preclinical Rheumatoid Arthritis-related Autoantibody Positivity Increases in Subjects with Older Age at Time of Disease Diagnosis. *Ann Rheum Dis* 67:801–807
31. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al. (2008) 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* 58:36–45
32. Jilani AA, Mackworth-Young CG (2015) The Role of Citrullinated Protein Antibodies in Predicting Erosive Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Int J Clin Rheumatol*:1–7
33. Smolen JS, Landewe R., Bijlsma J et al. (2017) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Ann Rheum Dis* 76:960–977
34. Christiane Weseloh, M. Schneider, Ch. Specker et al. (2019) Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis

35. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. (2020) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis* 79:685–699
36. Pincus T, Gibson KA, Castrejón I (2013) 86. Update on Methotrexate as the Anchor Drug for RA. *Bull Hosp Jt Dis*:9–19
37. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77:35–53
38. Martel W (1968) Radiologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis with Particular Reference to the Hand, Wrist and Foot. *Med Clin North Am* 52:655–665
39. Kellgren JH (1956) Radiological Signs of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 15:55–60
40. van der Stelt PF (2008) Better Imaging: The Advantages of Digital Radiography. *JADA*:7-13
41. Greenspan A, Walthers E (2007) Skelettradiologie: Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie, Onkologie, 4. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
42. Heuck A, Bonél H (2003) Radiologie der Knochen- und Gelenkerkrankungen. Georg Thieme Verlag; Thieme, Stuttgart
43. Berens DL, Lockie LM, Lin R-K et al. (1964) Roentgen Changes in Early Rheumatoid Arthritis: Wrists - Hands - Feet. *Radiology* 82:645–654
44. Martel W, Hayes JT, Duff IF (1965) The Pattern of Bone Erosion in the Hand and Wrist in Rheumatoid Arthritis. *Radiology* 84:204–214
45. (1994) Radiologische Differentialdiagnose der Skeletterkrankungen: 119 Tabellen. Thieme, Stuttgart
46. Dhilman W (1987) Gelenke - Wirbelverbindungen: Klinische Radiologie einschließlich Computertomographie-Diagnose, Differentialdiagnose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
47. Christiane Weseloh, M. Schneider, Ch. Specker (2019) S3 - Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis
48. Rau R, Lingg G, Wassenberg S et al. (2005) Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 64:473–487
49. Carstensen SMD, Terslev L, Jensen MP et al. (2020) Future Use of Musculoskeletal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 32:264–272
50. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G et al. (2011) Comparison of the Efficacy of Sonography, Magnetic Resonance Imaging and Conventional Radiography for the Detection of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 50:1137–1147
51. Wakefield, Richard J. G, Wayne W. C et al. (2000) The Value of Sonography in the Detection of Bone Erosions in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Conventional Radiography. *Arthritis Rheum* 12:2762–2770
52. Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis (1949) Steinbrocker, O.; Traeger, C. H.; Batterman, R.C. *JAMA*:659–662
53. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC et al. (1971) Methods of Scoring the Progression of Radiologic Changes in Rheumatoid Arthritis: Correlation of Radiologic, Clinical and Laboratory Abnormalities. *Arthritis Rheum* 14:706–720
54. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB (1985) How Many Joints in the Hands and Wrists Should be Included in a Score of Radiologic Abnormalities Used to Assess Rheumatoid Arthritis? *Arthritis & Rheumatism*:1326–1335
55. Larsen A, Dale K, Eek M (1977) Radiographic Evaluation of Rheumatoid Arthritis and Related Conditions by Standard Reference Films. *Acta Radiologica: Diagnosis* 18:481–491

56. Rau R, Wassenberg S, Herborn G et al. (1998) A New Method of Scoring Radiographic Change in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 25:2094–2107
57. van der Heijde, Desiree M., van Riel PL, Nuvér-Zwart IH (1989) Effects of Hydroxychloroquine and Sulfasalazine on Progression of Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1:1036–1038
58. Rau R, Herborn G, Wassenberg S (2008) Atlas radiologischer Scoringmethoden bei der rheumatoiden Arthritis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
59. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569–2581
60. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D et al. (2013) EULAR Definition of Erosive Disease in Light of the 2010 ACR/EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Ann Rheum Dis* 72:479–481
61. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H et al. Diagnosis and Course of Early-Onset Arthritis: Results of a Special Early Arthritis Clinic Compared to Routine Patient Care. *Br J Rheumatol* 1998:1084–1088
62. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F et al. (2007) The ESPOIR Cohort: A Ren-year Follow-up of Early Arthritis in France: Methodology and Baseline Characteristics of the 813 Included Patients. *Joint Bone Spine* 74:440–445
63. Bohndorf K (1998) Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. Thieme, Stuttgart
64. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS et al. (2022) Rheumatology, 8.th edn. Elsevier Health Sciences
65. Brook A, Corbett M (1977) Radiographic Changes in Early Rheumatoid Disease. *Ann Rheum Dis* 36:71–73
66. Thould AK, Simon G (1966) Assessment of Radiological Changes in the Hands and Feet in Rheumatoid Arthritis: Their Correlation with Prognosis. *Ann Rheum Dis* 25:220–228
67. Grosse J, Allado E, Roux C et al. (2020) ACPA-positive Versus ACPA-negative Rheumatoid Arthritis: Two Distinct Erosive Disease Entities on Radiography and Ultrasonography. *Rheumatol Int* 40:615–624
68. Bouysset M, Tillmann K, Tourné Y (2006) Foot and Ankle in Rheumatoid Arthritis. Springer Verlag France, Paris
69. Albrecht K, Callhoff J, Zink A (2019) Long-term Trends in Rheumatology Care: Achievements and Deficits in 25 Years of the German National Rheumatology Database. *Z Rheumatol*:65–72
70. Möttönen TT (1988) Prediction of Erosiveness and Rate of Development of New Erosions in Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 47:648–653
71. Larsen A (1995) How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J Rheumatol.* 57:1974–1975
72. van der Heijde D (2000) How to Read Radiographs According to the Sharp/van der Heijde Method. *J Rheumatol.*:261–263
73. Kienitz C, Grellmann C, Hapfelmeier J (2021) Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis in Deutschland: Analyse von Längsschnittdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 83:367–373
74. Freyschmidt J (1997) Skeletterkrankungen: Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose. Springer-Verlag, Berlin
75. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T et al. (2003) Course of Radiographic Damage Over 10 Years in a Cohort with Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:611–616

76. M. Bukhari, B. Harrison, M. Lunt, D. G. I. Scott, D. P. M. Symmons, A. J. Silman¹ (2001) Time to First Occurrence of Erosions in Inflammatory Polyarthritis: Results from a Prospective Community-based Study. *Arthritis Rheum* 44:1248–1253
77. E. Fex, K. Jonsson,* U. Johnson, K. Eberhardt (1996) Development of Radiographic Damage During the First 5-6 Years of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Follow-up Study of a Swedish Cohort. *Br J Rheumatol* 35:1106–1115
78. Hulmans HMJ, Jacobs JWG, van der Heijde D et al. (2000) The Course of Radiologic Damage During the First Six Years of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1927–1940
79. Nell VPK, Machold KP, Eberl G et al. (2004) Benefit of Very Early Referral and Very Early Therapy with Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 43:906–914
80. van der Heijde D, Leeuwen M, van Riel PL (1995) Radiographic Progression on Radiographs of Hands and Feet During the First 3 Years of Rheumatoid Arthritis Measured According to Sharps Method (van der Heijde Modification). *J Rheumatol.* 22:1792–1796
81. van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al. (2007) Efficacy of Methotrexate treatment in Patients with Probable Rheumatoid Arthritis: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Arthritis Rheum* 56:1424–1432
82. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H et al. (2019) Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 71:1788–1800
83. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al. (2013) Clinical, Functional and Radiographic Consequences of Achieving Stable Low Disease Activity and Remission with Adalimumab Plus Methotrexate or Methotrexate Alone in Early Rheumatoid Arthritis: 26-week Results From the Randomised, Controlled OPTIMA Study. *Ann Rheum Dis* 72:64–71
84. Smolen JS, Han C, Bala M et al. (2005) Evidence of Radiographic Benefit of Treatment with Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement: A Detailed Subanalysis of Data From the Anti-tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study. *Arthritis Rheum* 52:1020–1030
85. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H et al. (2019) Differing X-ray Patterns in Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 38:2403–2410
86. Welsing PMJ, Landewé RBM, van Riel PLCM et al. (2004) The Relationship Between Disease Activity and Radiologic Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Rheum* 50:2082–2093
87. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C et al. (2019) Outcome of Patients with Early Arthritis without Rheumatoid Factor and ACPA and Predictors of Rheumatoid Arthritis in the ESPOIR Cohort. *Arthritis Res Ther* 21:1–9
88. Scott DL, Coulton BL, Popert AJ (1986) Long Term Progression of Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 45:373–378
89. Sahatçiu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kërliu S et al. (2011) Radiographic Estimation in Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Bosn J Basic Med Sci* 11:180–184
90. Barra L, Pope JE, Orav JE et al. (2014) Prognosis of Seronegative Patients in a Large Prospective Cohort of Patients with Early Inflammatory Arthritis. *J Rheumatol* 41:2361–2369
91. Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B et al. (2008) The Relationship Between Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Bone Mineral Density and Radiographic Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 37:337–342

92. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. (2006) Radiological Outcome in Rheumatoid Arthritis is Predicted by Presence of Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide Before and at Disease Onset, and by IgA-RF at Disease Onset. *Ann Rheum Dis* 65:453–458
93. Terao C, Yamakawa N, Yano K et al. (2015) Rheumatoid Factor Is Associated With the Distribution of Hand Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 67:3113–3123
94. Eberhardt KB, Truedsson L, Pettersson H (1990) Disease Activity and Joint Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Relation to IgG, IgA, and IgM Rheumatoid Factor. *Ann Rheum Dis*:906–909
95. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS (2013) Rheumatoid Factor Determines Structural Progression of Rheumatoid Arthritis Dependent and Independent of Disease Activity. *Ann Rheum Dis* 72:875–880
96. van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A et al. (2009) Value of Anti-modified Citrullinated Vimentin and Third-generation Anti-cyclic Citrullinated Peptide Compared with Second-generation Anti-cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor in Predicting Disease Outcome in Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 60:2232–2241
97. Farragher TM, Lunt M, Plant D et al. (2010) Benefit of Early Treatment in Inflammatory Polyarthritis Patients with Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies Versus Those without Antibodies. *Arthritis Care Res* 62:664–675
98. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K et al. (2004) Prediction of Radiological Outcome in Early Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: Role of Antibodies to Citrullinated Peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 63:1090–1095
99. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA et al. (2005) Autoantibody Profiling as Early Diagnostic and Prognostic Tool for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1731–1736
100. Burns TM, Calin A (1983) The Hand Radiograph as a Diagnostic Discriminant Between Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis - a Controlled Study. *Ann Rheum Dis*:605–612
101. Scott DL, Coulton BL, Bacon PA et al. Methods of X-Ray Assessment in Rheumatoid Arthritis - A Re-evaluation. *Br J Rheumatol* 1985:31–39
102. Halla JT, Fallahi S, Hardin JG (1986) Small Joint Involvement: A Systematic Roentgenographic Study in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 45:327–330
103. van der Heijde D (1996) Plain X-rays in Rheumatoid Arthritis: Overview of Scoring Methods, Their Reliability and Applicability. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 10:435–451
104. Siddle HJ, Hensor EMA, Hodgson RJ et al. (2014) Anatomical Location of Erosions at the Metatarsophalangeal Joints in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Int* 53:932–936
105. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. (1998) Magnetic Resonance Imaging of the Wrist in Early Rheumatoid Arthritis Reveals a High Prevalence of Erosions at Four Months After Symptom Onset. *Ann Rheum Dis* 57:350–356

8. Thesen

1. 23% einer Population mit diagnostizierter RA weisen ein neu definiertes RA-typisches Muster von Erosionen an Händen und Vorfüßen auf.

2. Das erstellte Kriterienset für ein RA-typisches Röntgenbild benötigt weniger erosiv veränderte Gelenke als das von der EULAR-Taskforce vorgegebenen Kriterienset, um eine RA zu klassifizieren.

3. Ein RA-typisches Röntgenbild findet sich zum größten Teil bei seropositiven Patienten. Seronegative Patienten mit einem RA-typischen Röntgenbild stellen die Ausnahme dar.

4. Ein RA-typisches Röntgenbild zeigt sich in den meisten Fällen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

5. Nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung treten nur selten neue Erosionen im Röntgenbild auf.

6. Regelmäßige Röntgenverlaufskontrollen nach Diagnosestellung ergeben in den meisten Fällen keinen differentialdiagnostischen Informationszugewinn.

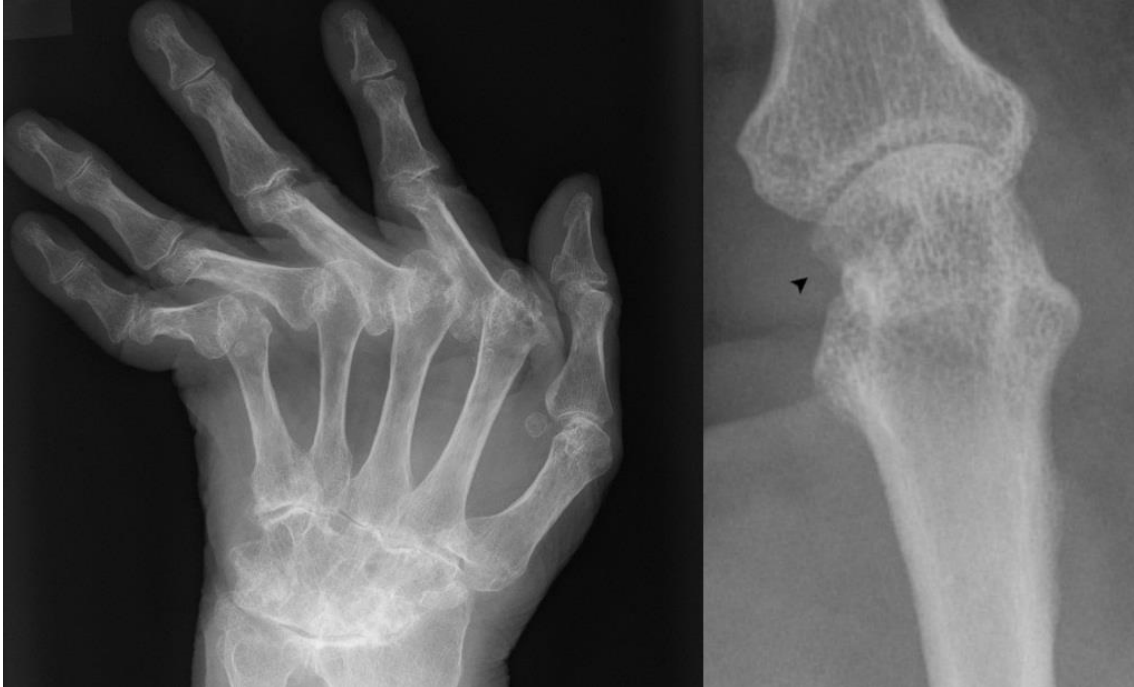
7. Alter und Geschlecht eines Patienten haben keinen Einfluss auf das Vorliegen eines RA-typischen Röntgenbildes.

8. Das MTP5-Gelenk ist bei Patienten mit erosivem Verlauf am häufigsten betroffen.

9. Röntgenologisch zeigen sich Erosionen häufiger im proximalen Gelenkpol.

Anhang

Anhang 1 Vollbild einer erosiv-destruktiven RA mit Luxationen der MCP-Gelenke und Ausbildung eines Os carpale (re.), Früherosion am MCP-2-Gelenk bei RA (li.)



Anhang 2 Chi-Quadrat-Tests (Ausprägung des Röntgenbilds in Abhängigkeit vom Serostatus)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,623 ^a	1	,000131
Likelihood-Quotient	16,465	1	,000050
Exakter Test nach Fisher			
Anzahl der gültigen Fälle	230		

Anhang 3 Chi-Quadrat-Tests (Ausprägung des Röntgenbilds in Abhängigkeit vom Serostatus bei ED)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,736 ^a	1	,009
Likelihood-Quotient	7,108	1	,008
Exakter Test nach Fisher			
Anzahl der gültigen Fälle	153		

Anhang 4 Kreuztabelle (RATVR in Abhängigkeit von der Antikörper-Konstellation)

			Antikörperkonstellation			Gesamt
			RF und CCP-AK	nur RF	nur CCP-AK	
RATVR	kein RATVR	Anzahl	82	5	16	103
		Erwartete Anzahl	82,3	8,3	12,4	103,0
	RATVR	Anzahl	37	7	2	46
		Erwartete Anzahl	36,7	3,7	5,6	46,0
Gesamt		Anzahl	119	12	18	149
		Erwartete Anzahl	119,0	12,0	18,0	149,0

Anhang 5 Chi-Quadrat-Tests (RATVR in Abhängigkeit von der Antikörper-Konstellation)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,537 ^a	2	,023
Likelihood-Quotient	7,807	2	,020
Zusammenhang linear-mit-linear	,990	1	,320
Anzahl der gültigen Fälle	149		

Anhang 6 Kreuztabelle (RATVR in Abhängigkeit von isoliert-positivem RF und CCP-Antikörper)

			Antikörperkonstellation		Gesamt
			nur RF	nur CCP-AK	
RATVR	kein RATVR	Anzahl	5	16	21
		Erwartete Anzahl	8,4	12,6	21,0
	RATVR	Anzahl	7	2	9
		Erwartete Anzahl	3,6	5,4	9,0
Gesamt		Anzahl	12	18	30
		Erwartete Anzahl	12,0	18,0	30,0

Anhang 7 Chi-Quadrat-Tests (RATVR in Abhängigkeit von isoliert-positivem Antikörper-Konstellation)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,646 ^a	1	,006
Likelihood-Quotient	7,793	1	,005
Zusammenhang linear-mit-linear	7,391	1	,007
Anzahl der gültigen Fälle	30		

Anhang 8 Kreuztabelle (Erosionen in MCP- und PIP-Gelenken bei Vorliegen von RATVR)

			Gelenk		Gesamt
			PIP-Gelenke	MCP-Gelenke	
Erosion	keine Erosion	Anzahl	485	464	949
		Erwartete Anzahl	474,5	474,5	949,0
	Erosion	Anzahl	30	51	81
		Erwartete Anzahl	40,5	40,5	81,0
Gesamt		Anzahl	515	515	1030
		Erwartete Anzahl	515,0	515,0	1030,0

Anhang 9 Chi-Quadrat-Test (Erosionen in MCP- und PIP-Gelenken bei Vorliegen von RATVR)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,909 ^a	1	,015
Kontinuitätskorrektur ^b	5,360	1	,021
Likelihood-Quotient	5,972	1	,015
Exakter Test nach Fisher			
Zusammenhang linear-mit-linear	5,903	1	,015
Anzahl der gültigen Fälle	1030		

Anhang 10 Daten zum Einsatz von MTX sowie MTX/csDMARD und MTX/Biologikum

	MTX-Monotherapie	MTX und weiteres csDMARD	MTX und b-/tsDMARD
Patientenanzahl	104	45	45
Seropositiv/Seronegativ	66 / 38	35 / 10	40 / 5
RATVR	28	9	12
Therapiebeginn mit MTX	-	10	18
Therapiebeginn mit csDMARD/Biologikum	-	35	5
Zeitgleicher Beginn	-	0	1
Zeitliche Abfolge unklar	-	14	21

Erklärungen

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben

- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale), 03.04.2023

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Gernot Keyßer meinen Dank für die Vergabe des Themas der Dissertation und die begleitende Betreuung danken. Die Zusammenarbeit fand stets auf freundlich-kollegialer Ebene statt und war eine sehr lehrreiche Zeit für mich.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn OA Dr. Schäfer für die allumfassende Begleitung und Unterstützung über die gesamte Dauer der Promotion. Von Beginn an konnte ich auf die konstruktive Zusammenarbeit vertrauen. Außerdem möchte ich die immer wiederkehrenden positiven Motivationen hervorheben, welche auch in anstrengenden Zeiten einen Fortschritt der Arbeit sichergestellt haben.

Herrn Prof. Dr. Klaus Bohndorf aus der Klinik für Radiologie danke ich für die notwendige Schulung in der systematischen Auswertung röntgenologischer Aufnahmen, welche die Grundlage dieser Arbeit darstellt. Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. Walter A. Wohlgemuth (Klinik für Radiologie), welcher uns den unkomplizierten Zugang zu professionellen Befundungsmonitoren ermöglicht hat.

Den Sekretärinnen der Klinik für Innere Medizin II Frau Barbara Richter und Frau Anja Ranneberg danke ich für die unkomplizierte Abwicklung und Hilfestellungen in allen organisatorischen Angelegenheiten.

Herrn Prof. Dr. Andreas Wienke aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik danke ich für die Beratung in statistischen Fragestellungen dieser Arbeit.

Zum Schluss gebührt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mir in diesem Vorhaben immer zur Seite gestanden haben und eine wertvolle Motivation auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit waren.