

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Verankerung und Akzeptanz der Klassifikationskriterien der Spondyloarthritiden, der
rheumatoiden Arthritis und des Systemischen Lupus Erythematoses im klinischen Alltag
deutscher Rheumatologen.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ricarda Schlieker

geboren am 01.03.1994 in Berlin

Betreuerin/Betreuer: apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer

Gutachterin/Gutachter: 1. Prof. Dr. med. habil. Jörn Kekow (Vogelsang-Gommern)

2. Prof. Dr. med. Christoph Baerwald (Leipzig)

02.04.2019

07.02.2020

Referat

2009 wurden die Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Klassifikationskriterien (KK) für die Spondylarthritis (SpA) eingeführt. Diese unterscheiden sich vor allem von den alten KK durch die neu eingeführte nicht radiographische (nr) SpA. Ziel dieser Promotion war es, die Akzeptanz und Verankerung der ASAS KK bei deutschen Rheumatologen in der Praxis zu erfassen. Zum Vergleich wurden die American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) KK der Rheumatoiden Arthritis (RA) und die Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) KK des Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) evaluiert. Anhand eines Fragebogens erfassten wir die Meinung deutscher Rheumatologen zu verschiedenen Aspekten der KK in 94 Fragen. Insgesamt antworteten 119 Rheumatologen. Die KK der SpA und RA waren nahezu allen Befragten bekannt und fanden bei ca. 80% Anwendung. Die SLE Kriterien waren weniger bekannt und wurden seltener angewandt. Die Mehrheit stimmte der Aussage zu, dass die ASAS KK eine frühere Diagnosestellung und einen früheren Therapiebeginn ermöglichen. Ein möglicher Schwachpunkt der ASAS KK kristallisierte sich bei den Fragen zum „chronischer Rückenschmerz“ heraus: Die neuen Kriterien weisen nach Meinung von 61% genügend Trennschärfe zwischen nr-AS Patienten und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auf. 50% sahen das Eingangskriterium „chronischer Rückenschmerz“ kritisch, da es bei zu vielen Patienten mit Rückenschmerzen die Diagnose einer AS ermögliche. Ein Hauptanliegen dieser Promotion war es zu erfassen, wie die Befragten mit der neu eingeführten nr-SpA in der Praxis umgehen. 67% gaben an die Magnetresonanztomographie (MRT) Bilder selbst zu befunden. 30% waren der Meinung, dass die Befundung durch den Radiologen nach validierten Standards erfolgt. Die nr-AS und die radiographische (rad) AS sahen 66% der Befragten als dieselbe Erkrankung an. Verschiedene Fragen zu den Therapiestrategien zeigten aber, dass sie diese im Alltag unterschiedlich behandeln. Die KK beeinflussen von 58% der Rheumatologen die Therapie. 58% gaben an, dass seit der Einführung der KK Biologika häufiger zur Therapie eingesetzt werden. Die Rheumatologen gaben an, die in den KK gleichgestellten SpA Parameter in der Praxis unterschiedlich zu gewichten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die ASAS, RA und SLE KK einen Einfluss auf den Alltag von deutschen Rheumatologen haben, obwohl es keine Diagnosekriterien (DK), sondern KK sind. Die KK stellen nach Meinung der Rheumatologen eine Verbesserung zu den alten Kriterien da, aber weisen immer noch Schwächen auf, die durch eine selektive Auslegung der KK umgangen werden.

Schlieker, Ricarda: Verankerung und Akzeptanz der Klassifikationskriterien der Spondyloarthritis, der rheumatoiden Arthritis und des Systemischen Lupus Erythematodes in klinischen Alltag deutscher Rheumatologen, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 75 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	- 1 -
1.1 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN (KK)	- 1 -
1.1.1 ERSTELLEN VON KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	- 1 -
1.1.2 UNTERSCHIEDUNG VON KLASSIFIKATIONSKRITERIEN UND DIAGNOSEKRITERIEN	- 1 -
1.1.3 LIMITATIONEN VON KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	- 2 -
1.2 SPONDYLOARTHROPATHIEN (SPA)	- 2 -
1.2.1 DEFINITION	- 2 -
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE	- 3 -
1.2.3 ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE.....	- 3 -
1.2.4 MANIFESTATION/VERLAUF	- 4 -
1.2.5 DIAGNOSTIK.....	- 5 -
1.2.6 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	- 5 -
1.2.7 KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DES KRANKHEITSVERLAUFES DER SPA	- 8 -
1.2.8 KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER BILDGEBUNG	- 10 -
1.2.9 THERAPIE DER SPA	- 12 -
1.3 RHEUMATOIDE ARTHRITIS (RA)	- 15 -
1.3.1 DEFINITION	- 15 -
1.3.2 EPIDEMIOLOGIE	- 15 -
1.3.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	- 15 -
1.3.4 PATHOGENESE.....	- 16 -
1.3.5 MANIFESTATION UND VERLAUF	- 17 -
1.3.6 DIAGNOSTIK.....	- 17 -
1.3.7 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	- 18 -
1.3.8 THERAPIE DER RA.....	- 19 -
1.4 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)	- 21 -
1.4.1 DEFINITION	- 21 -
1.4.2 EPIDEMIOLOGIE	- 21 -
1.4.3 ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE.....	- 21 -
1.4.4 MANIFESTATION UND VERLAUF	- 22 -
1.4.5 DIAGNOSTIK.....	- 22 -
1.4.6 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	- 23 -
1.4.6 THERAPIE DES SLE.....	- 24 -
2 ZIELSTELLUNG	- 26 -

3 MATERIAL UND METHODIK.....	- 27 -
3.1 FRAGEBOGEN.....	- 27 -
3.2 STATISTIK.....	- 27 -
4 ERGEBNISSE	- 28 -
4.1 ANGABEN ZU DEN BEFRAGTEN PERSONEN.....	- 28 -
4.2 ASAS-KRITERIEN ZUR SPA	- 29 -
4.2.1 VERBREITUNG UND AKZEPTANZ DER ASAS-KK BEI DEN DEUTSCHEN RHEUMATOLOGEN	- 29 -
4.2.2 VALIDITÄT DES NEUEN EINGANGSKRITERIUMS „CHRONISCHER RÜCKENSCHMERZ“	- 31 -
4.2.3 AKZEPTANZ UND ANWENDUNG DER „NICHT RADIOGRAPHISCHEN AS“ IN DER PRAXIS	- 32 -
4.2.4 THERAPIEFOLGEN, DIE SICH DURCH DIE NEUEN KRITERIEN ERGEBEN.....	- 34 -
4.2.5 PARAMETER DER KLASSTIFIKATIONSKRITERIEN	- 36 -
4.2.7 VERGLEICH DER ASAS-KK MIT DEN ACR/EULAR-KK DER RA UND DEN SLICC-KK DES SLE	- 38 -
4.2.8 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ENTWICKLUNG VON KLASSTIFIKATIONSKRITERIEN IN DEUTSCHLAND	- 41 -
5 DISKUSSION.....	- 42 -
5.1 VERBREITUNG UND AKZEPTANZ DER KRITERIEN	- 42 -
5.2 EVALUATION DES EINGANGSKRITERIUMS „CHRONISCHER RÜCKENSCHMERZ“	- 44 -
5.3 VERANKERUNG UND AKZEPTANZ DER NICHT-RADIOGRAPHISCHEN SPA	- 46 -
5.4 THERAPIEENTSCHEIDUNGEN	- 48 -
5.5 EVALUATION DER EINZELNEN PARAMETER IN DEN ASAS-KRITERIEN	- 49 -
5.6 SCHLUSSFOLGERUNG VON 5.5	- 52 -
5.7 EVALUATION DER EINZELNEN PARAMETER IN DEN KRITERIEN DER RA UND DES SLE	- 53 -
5.8 EINFLÜSSE AUF DIE KK.-ERHEBUNG RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND	- 54 -
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	- 56 -
7 LITERATURVERZEICHNIS	- 59 -
8 THESEN	- 68 -
9 ANLAGEN	- 69 -
9.1 VERTEILUNG DER UMFRAGETEILNEHMER INNERHALB VON DEUTSCHLAND NACH BUNDESLÄNDERN:	- 69 -
9.2 ANGABEN ZU DEN BEFRAGTEN PERSONEN.....	- 70 -
9.3 FRAGEN ZU DEN ASAS KRITERIEN DER AS VON 2009.....	- 70 -
9.4 FRAGEN ZU DEN ACR/EULAR-KLASSTIFIKATIONSKRITERIEN FÜR DIE RA 2010	- 72 -
9.5 FRAGEN ZU DEN SLICC- KLASSTIFIKATIONSKRITERIEN DES SLE VON 2012	- 73 -
9.6 WIE WICHTIG SIND NACH IHRER ANSICHT DIE FOLGENDEN FAKTOREN ALS TREIBENDE KRAFT FÜR DIE ENTWICKLUNG NEUER KLASSTIFIKATIONSKRITERIEN RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN?	- 75 -
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	V
ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	VI

DANKSAGUNGEN..... VII

Abkürzungsverzeichnis

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism
ANA	Antinukleäre Antikörper
AS	Ankylosierende Spondyloarthritis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	zyklisch citrulliniertes Peptid
CED	Chronisch entzündlich Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DK	Diagnosekriterien
DGRH	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
Ds-DNA	Doppelstrang Desoxyribonukleinsäure
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B27
MRT	Magnetresonanztomographie
Ig	Immunglobuline
ISG	Iliosakralgelenk
KK	Klassifikationskriterien
NETs	Neutrophile extracellular Traps
Nr	Nicht radiographisch
NSAR	Nichtsteroidalen Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthritis
Rad	Radiographisch
SI-Gelenke	Sacroiliakalgenke
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SpA	Spondyloarthritis
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

1 Einleitung

1.1 Klassifikationskriterien (KK)

„Klassifikation (lat.), Trennung und Unterscheidung verschiedenartiger Erkenntnisgegenstände nach bestimmten charakteristischen Merkmalen und Zusammenstellung derer, die gewisse Merkmale miteinander gemein haben [1]“.

W. Giere hat in seiner Publikation „Klassifikation in der Medizin“ erklärt, dass der Nutzen medizinischer Klassifikationen im Erkenntnisgewinn liegt. Anhand von klinischen Studien und wissenschaftlichen Arbeiten werden neue Erkenntnisse erarbeitet. Damit diese reproduzierbar und vergleichbar gemacht werden können, braucht man Klassifikation [1]. KK spielen daher eine zentrale Rolle bei der Erkenntnisgewinnung in der evidenzbasierten Medizin.

Giere weist ausdrücklich darauf hin, wie wichtig es ist über die bestehenden Klassifikationssysteme hinauszudenken, um eine ganzheitliche und fortschrittliche Medizin zu gewährleisten [1]. Die Klassifikationen sollen den Ärzten Entscheidungshilfen bieten, aber es soll kein Klassifikationszwang bestehen, um den Fortschritt nicht zu verhindern [2].

„Ohne Klassifikation keine neue Erkenntnis, keine neue Erkenntnis durch Klassifikation“ [1].

1.1.1 Erstellen von Klassifikationskriterien

Für die Erstellung von KK werden Methoden angewandt, die unter anderem auch bei der Verfassung von Leitlinien eine Rolle spielen. Ziel dieser Methoden ist es einen Konsens zu finden, der von allen getragen wird, auch von denen, die zunächst anderer Meinung waren [3]. Eine dieser Methoden, die 1948 entstand, ist die Delphi-Methode. Sie beschreibt eine systematische Vorgehensweise bei der Erhebung von Expertenmeinungen. Die Auswahl der Experten erfolgt idealerweise anonym. In mehreren Fragerunden werden die Experten zu einem Thema befragt. Die Antworten werden zusammengefasst und den Experten mitgeteilt. In der nächsten Fragerunde wird versucht über das Sichtbar-Machen der Gruppenmeinung eine Annäherung der Einzelmeinungen zu erzielen [3]. Diese Methode hat den Vorteil, dass alle Experten ihre Meinungen anonym und frei äußern können und diese den gleichen Einfluss auf das Gruppenergebnis haben. Nachteilig ist jedoch, dass die Größe der Expertengruppe das Ergebnis beeinflusst und dass die Anzahl der Teilnehmenden von Runde zu Runde meist abnehmend ist [3].

1.1.2 Unterscheidung von Klassifikationskriterien und Diagnosekriterien

In den 50er Jahren wurden die meisten Kriterien in der Rheumatologie als DK verfasst. Heutzutage handelt es sich bei dem überwiegenden Teil der Kriterien um KK. Die KK dienen nicht der Diagnosefindung, sondern können erst nach der Diagnosestellung angewandt werden [4].

An KK und DK werden unterschiedliche Ansprüche gestellt. KK sollen möglichst spezifisch sein und nicht erkrankte Personen sicher ausschließen. DK sollen hingegen vor allem die Patienten einschließen, die erkrankt sind und die DK erfüllen, sie sollen also möglichst sensitiv sein [4].

1.1.3 Limitationen von Klassifikationskriterien

KK sind dann als gut zu bewerten, wenn die Sensitivität und Spezifität über 80% liegen [5]. Die Sensitivität und Spezifität von KK, die in Studien erhoben werden, wird dadurch meist positiv beeinflusst, dass in Studien die Teilnehmer häufig ein ähnliches und vergleichbares Krankheitsstadium aufweisen und die Untersucher mit ähnlichen Standards die Diagnostik durchführen [4]. Studienpopulation werden meistens unter bestimmten Gesichtspunkten (z.B. Alter, Geschlecht) ausgewählt. Daher ist es schwierig, eine externe Validität (die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation) zu gewährleisten. Zudem ist die externe Validität nur schwer zu beweisen [6]. Studien erheben Ergebnisse über die Stichprobe und nicht für ein Individuum. Im klinischen Alltag werden die Kriterien aber auf Individuen angewandt [5].

1.2 Spondyloarthropathien (SpA)

1.2.1 Definition

Die SpAs sind eine Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die gemeinsame Gruppencharakteristika und genetische Dispositionen aufweisen und nach den im Vordergrund stehenden Manifestationen unterteilt werden. Der wichtigste und größte Subtyp ist die Ankylosierende Spondylitis (AS), die den sogenannten axialen SpAs zugeordnet wird [7]. Die anderen Subtypen sind in der untenstehenden Abbildung Nummer 1 angeführt.

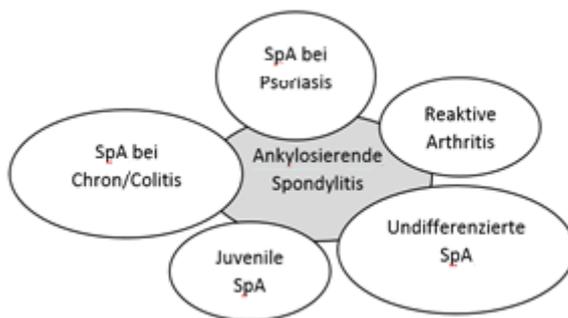


Abbildung 1: Subtypen der AS [11]

Die SpAs sind durch Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule gekennzeichnet und gehen somit häufig mit chronischen Rückenschmerzen einher [8]. Der Morbus Bechterew wird im deutschsprachigen Raum häufig als Synonym für die internationale Bezeichnung AS gebraucht. Diese Bezeichnung wird für die Form der axialen SpA verwendet, bei der radiographisch

strukturelle Veränderungen im Sakroiliakgelenk nachweisbar sind. Durch die Einführung der neuen ASAS-KK wird die axiale SpA zusätzlich in eine nr-AS und die klassische, mittlerweile auch „radiographisch“ genannte, AS unterteilt [9]. Die Bezeichnung nr-AS wird bei Patienten verwendet, die länger als drei Monate chronische Rückenschmerzen haben und unter 45 Jahre alt sind, bei denen (noch) keine typische Veränderungen in der Bildgebung vorliegen, die aber Human Leukocyte Antigen-B27 (HLA-B27) positiv sind und 2 oder mehr typische SpA-Zeichen aufweisen (siehe Abbildung 2) [10].

Die SpAs lassen sich in eine prädominante axiale und eine prädominante periphere Form unterteilen. Bei den meisten Patienten findet sich eine axiale Form, d.h. die Einschränkungen und Schmerzen im Achsen skelett und dem Iliosakralgelenk (ISG) stehen im Vordergrund. Bei Patienten mit prädominanter peripherer Form kann die axiale Beteiligung fehlen und es stehen Symptome wie Arthritis, Enthesitis und/oder Daktylitis im Vordergrund.

Neben den Gelenken können auch andere Organe befallen sein. So kann es neben der Gelenkbeteiligung zum Beispiel zu einer Psoriasis vulgaris, zu chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und einer Uveitis anterior kommen [9].

1.2.2 Epidemiologie

Männer erkranken häufiger als Frauen (6:1). Der Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [11]. Die Angaben zur Prävalenz für die SpA schwanken zwischen 0,4-2% in Deutschland. Die Prävalenz für die AS liegt in Deutschland zwischen 0,1-1,4. Wahrscheinlich ist eine Prävalenz zwischen 0,3-0,5% anzunehmen [7].

1.2.3 Ätiologie/Pathogenese

Die genaue Pathogenese ist bis heute nicht bekannt. Häufig geht der eigentlichen Gelenkentzündung eine Enthesitis voraus [12]. Vermutet wird, dass Interleukin-23 und Interleukin-17 eine wesentliche Rolle bei den immunologischen Prozessen spielen [13]. Da Bakterien eine reaktive Arthritis auslösen können, wird diskutiert, ob die SpA bakteriell induziert werden [14]. Gesichert ist der Zusammenhang der SpA mit bestimmten genetischen Markern. Bei AS Patienten konnte HLA-B27 in 80-90% der Fälle nachgewiesen werden. HLA-B27 positive Verwandte ersten Grades von AS Patienten erkranken 10-mal häufiger an AS, als HLA-B27 Träger ohne familiäre Vorbelastung. Diese erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-2% an AS [7]. In einer Studie von Baraliakos et al. konnte eine ähnlich hohe Korrelation zum „Class II-associated invariant chain peptide“ (CLIP), einem CD74-Antikörper, festgestellt werden [15]. Die Funktion der CLIP besteht darin die Bindung zwischen älteren Autoantigenen und dem MHC II in den Lysosomen zu unterbinden [16]. Bei 85,1% der axialen SpA Patienten konnte ein positives

CLIP gemessen werden. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 85,1% und eine Spezifität von 92,2% [15].

Die größere Häufung unter Verwandten spricht für das Vorliegen weiterer genetischer Marker, von denen unlängst die Polymorphismen, wie ERAP-1 und IL-23 R sowie zu IL-1, identifiziert wurden [7].

1.2.4 Manifestation/Verlauf

Klinisch im Vordergrund steht bei der axialen SpA der entzündliche Rückenschmerz. Dieser wird bei Patienten, die unter 45 Jahren alt sind und bei denen der Schmerz seit mehr als 3 Monaten anhält durch folgende Kriterien definiert [7].

Tabelle 1: Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes [7]

Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes	
1.	Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten
2.	Besserung bei Bewegung
3.	nächtliches schmerzbedingtes Erwachen
4.	alternierenden Gesäßschmerz

Werden 2 von den 4 Kriterien erfüllt, so liegt die Sensitivität bei 70% und die Spezifität bei 80%. Bei Erfüllung von 3 oder allen Kriterien erhöht sich die Spezifität auf 97% bei einer Sensitivität von 34% [7].

Neben dem Sakroiliakgelenk können alle anderen Abschnitte der Wirbelsäule betroffen sein. Am häufigsten finden sich die Veränderungen aber in der unteren Brustwirbelsäule. Die typischen strukturellen Veränderungen sind eher osteoproliferativ. Es kommt zu Syndesmophytenbildung und Ankylose. Daneben findet man bei SpA Patienten häufig eine erniedrigte Knochendichte, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Die strukturellen Veränderungen führen zu einer eingeschränkten spinalen Beweglichkeit und somit zu einer teilweise erheblichen Einschränkung der Mobilität [17].

Neben den axialen können auch periphere Veränderungen am Bewegungsapparat auftreten: periphere Arthritis (untere Extremitäten, asymmetrisch) und Enthesitis (häufig ist die Achillessehne betroffen) [7].

Zusätzlich kann es zu extraskelettalen Manifestationen kommen, wie an den Augen (Uveitis), dem Herzen (atrioventrikulärer Schenkelblock) und der Aorta (Aortitis). Das Auftreten von kardialen Begleitkrankungen ist bei AS Patienten erhöht [7]. In manchen Fällen tritt die SpA assoziiert mit der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) oder mit CED auf [18]. Der typische Krankheitsverlauf erfolgt schubweise und aufsteigend, ist aber meist sehr variabel. Insgesamt

verläuft die Erkrankung bei Frauen milder und seltener mit ausgeprägtem Wirbelsäulenbefall. Die Lebenserwartung ist bei Patienten ohne viszeralen Befall nicht verringert, aber 10-20% der betroffenen Patienten werden frühzeitig erwerbsunfähig [19].

1.2.5 Diagnostik

Die Erfassung der Bewegungsausmaße, zum Beispiel eine eingeschränkte Rotation der Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule in frühen Krankheitsstadien, können Hinweise auf die Erkrankung geben. Neben der klinischen Untersuchung sollten Laborparameter C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), HLA-B27) bestimmt werden. Diese Entzündungsparameter sind meist im akuten Schub erhöht. Der Rheumafaktor ist in der Regel negativ [7]. Die MRT ist seit ca. 1994 ein wesentlicher Bestandteil der Sakroilitis-Diagnostik und hat das konventionelle Röntgen vor allem in der Frühdiagnostik nahezu abgelöst. Im Röntgen und Computertomographie (CT) kann man besonders gut knöcherne Veränderungen z.B. Syndesmophyten erkennen. Das MRT wiederum eignet sich vor allem dafür, akute entzündliche Prozesse vor allem in früheren Krankheitsstadien aufzuzeigen und diese anatomischen Strukturen zuordnen zu können [10]. Die Sonographie kann Aufschluss über entzündliche Veränderungen am peripheren Skelett geben [7].

1.2.6 Klassifikationskriterien

Die alten New York KK (1984) für die Spondylitis ankylosans (siehe Tabelle 2) wurden 2009 von den neuen ASAS-Kriterien abgelöst.

Tabelle 2: Modifizierte New York Kriterien für Spondylitis ankylosans [10]

Klinische Kriterien	Tiefsitzender Kreuzschmerz und Steifigkeit über mehr als 3 Monate, die sich durch Bewegung bessern, aber nicht durch Ruhe
	Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule nach vorne/hinten und seitwärts
	Eingeschränkte Atembreite im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters und Geschlechts
Radiologisches Kriterium	Sakroiliitis (Entzündung der Kreuz-Darmbein-Gelenke) entweder beidseitig mindestens 2. Grads oder einseitig mindestens 3. Grads
<ul style="list-style-type: none"> • Eine gesicherte Spondylitis ankylosans liegt vor, wenn das radiologische Kriterium und mindestens ein klinisches Kriterium erfüllt ist. • Ein Verdacht auf eine Spondylitis ankylosans liegt vor, wenn drei klinische Kriterien erfüllt sind oder wenn das radiologische Kriterium erfüllt ist, aber keines der klinischen. In diesem Fall sind andere Ursachen für die Sakroiliitis in Betracht zu ziehen. 	

In den neuen Kriterien wird zwischen axialer und peripherer Spondyloarthropathie unterschieden. Zudem wird zwischen nr-AS und rad-AS differenziert. Die Kriterien haben als Grundvoraussetzung, dass der Patient unter 45 Jahre alt ist und das Symptom Rückenschmerz schon länger als drei Monate besteht [20]. Für die Erhebung der neuen KK von 2010 haben sich 20 Experten von der ASAS Daten von 71 Patienten angesehen, die wahrscheinlich eine axiale SpA haben, aber bei denen noch keine Sakroiliitis in der Bildgebung nachweisbar ist. Sie identifizierten die Patienten, die eindeutig eine axiale SpA haben und formulierten einen Entwurf für neue KK [21].

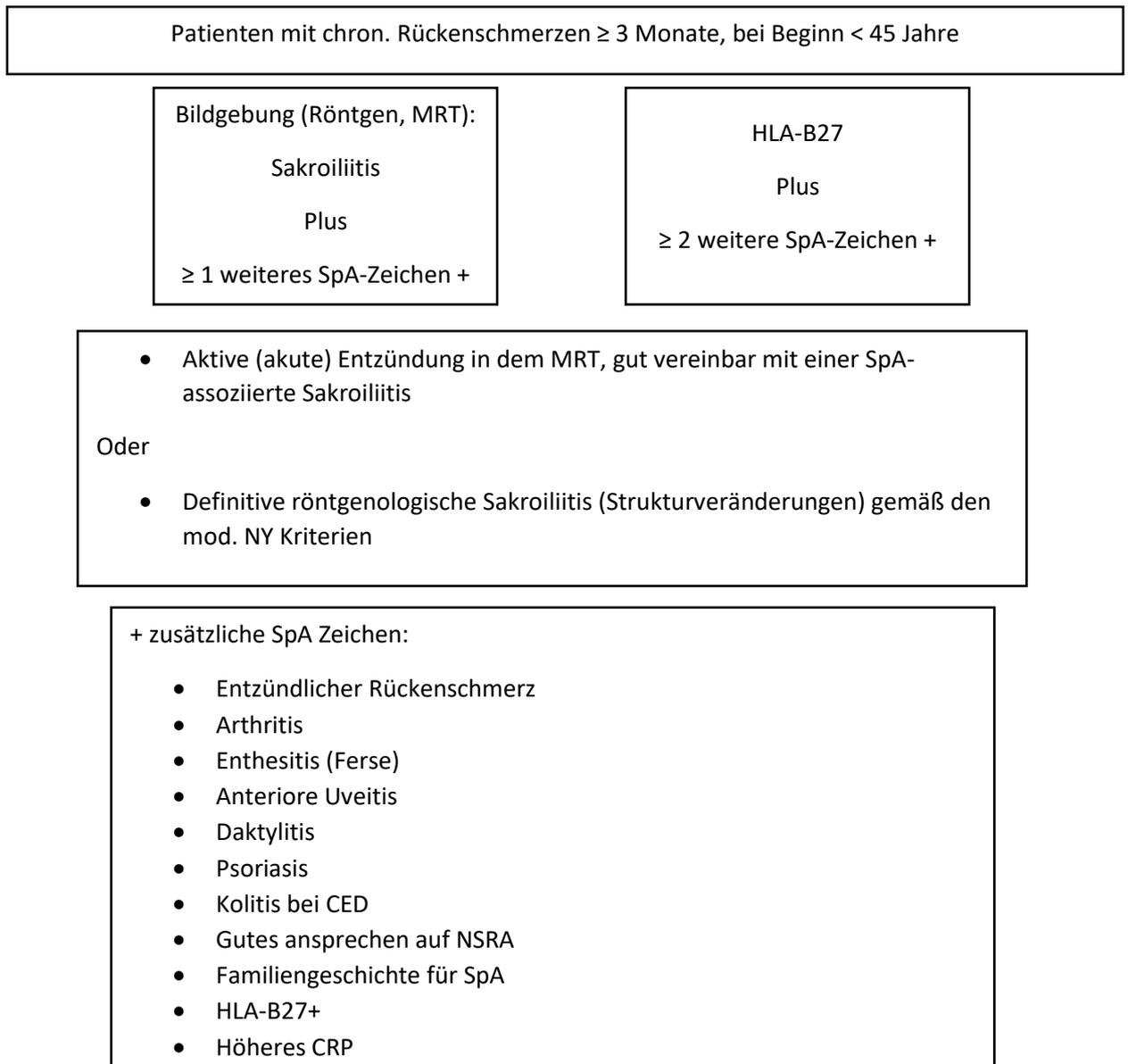


Abbildung 2: ASAS-Kriterien der AS von 2009 [21]

Die Validität der neuen Kriterien wurde an Patienten überprüft, die länger als 3 Monate Rückenschmerzen hatten und unter 45 Jahre alt waren [9]. Dabei wurde die zeitliche Angabe von 3 Monaten willkürlich gewählt, da in deutlich kürzeren Zeiträumen nicht-entzündliche Ursachen für die Rückenschmerzen als Ätiologie wahrscheinlicher sind als entzündliche Ursachen [10]. Von insgesamt 649 dieser Patienten hatten 391 eine SpA (60,2%). 70% von ihnen erfüllten die New York-Kriterien nicht. Nur bei 29,7% wurden in der Bildgebung Korrelate gefunden. Dies waren hauptsächlich Patienten, die schon länger Rückenschmerzen hatten (durchschnittlich 9,4 Jahre). Bei den Patienten ohne radiographischen Nachweis betrug die Rückenschmerzdauer durchschnittlich 4,7 Jahre. Insgesamt wurde festgestellt, dass im MRT die Veränderungen im ISG-Gelenk und der Wirbelsäule früher und besser erkennbar sind [9]. Die Röntgenuntersuchung des Sakroiliakgelenkes (SI-Gelenk) weist eine Sensitivität von 35% und

eine Spezifität von 95-100% auf [22]. Im Vergleich hierzu liegt die Sensitivität der MRT Untersuchung bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz bei 48-52% und die Spezifität bei 94-99% [23].

Die ASAS-Kriterien sind KK und keine DK. Die Sensitivität der ASAS-Kriterien liegt bei 82,9%. Daher erfüllen ca. 20% der SpA erkrankten diese nicht. Ungefähr 15% der Patienten erfüllen die ASAS-Kriterien, obwohl sie keine SpA haben, da die Spezifität bei 84,4% liegt [9] [20].

1.2.7 Kriterien zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes der SpA

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität im Verlauf der Erkrankung wurde der „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“ (BASDAI) erhoben. Dieser fragt in sechs Fragen (siehe Tabelle 3) die Selbsteinschätzung der Patienten zu Ihrer Krankheitsaktivität ab. Anhand einer Analogskala oder einer numerischen Skala, die die Werte 0 bis 10 umfassen, werden die Antworten bewertet. Aus der 5. und 6. Frage wird der Mittelwert gebildet. Dieser wird mit den Werten der anderen Antwort addiert und das Ergebnis durch 5 geteilt [24].

Tabelle 3: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [24]

1.	Wie ausgeprägt war Ihre Erschöpfung/Müdigkeit in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?
2.	Wie ausgeprägt waren Ihre durch den Morbus Bechterew bedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?
3.	Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen/Schwellungen in anderen Gelenken in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?
4.	Wie ausgeprägt waren Ihre Beschwerden in berührungs- oder druckempfindlichen Körperstellen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?
5.	Wie ausgeprägt war die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?
6.	Wie lange hielt die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen im Durchschnitt an?

Der BASDAI hat eine gute Test-Retest-Reliabilität ($r=0,93$) und reagiert empfindlich auf Veränderungen. Ein weiterer Vorteil besteht in der Einfachheit und Schnelligkeit (67sek.) bei der Durchführung [24].

Eine genauere Beurteilung der Funktionen des Patienten wird anhand des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) möglich. Dieser ermöglicht auf eine schnelle und einfache Weise die Funktionsfähigkeit des Patienten zu beurteilen. Er erfasst in 10 Fragen (Tabelle 4) die

Behinderung bei Alltagsverrichtungen. Anhand einer Analogskala oder numerischen Skala von 0 bis 10 erfolgt die Auswertung. Anschließend wird der Mittelwert aus allen Antworten gebildet [25].

Tabelle 4: The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [25]

Können Sie...	
1.	ohne Hilfe und Hilfsmittel (z.B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen?
2.	sich ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben?
3.	ohne Hilfsmittel (z. B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen?
4.	von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder eine andere Hilfe zu benutzen?
5.	ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen?
6.	ohne Schmerzen 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen?
7.	ohne Benutzung eines Geländers oder von Gehhilfen 12–15 Treppenstufen steigen, 1 Schritt pro Stufe?
8.	über die Schulter schauen, ohne den Körper zu drehen?
9.	körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z. B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)?
10.	zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein?

Um eine allgemeine Verbesserung erfassen zu können sind die ASAS20/40 Kriterien entwickelt worden. Schmerzen und das allgemeine Patientenempfinden werden anhand einer Analogskala oder einer numerischen Skala abgefragt. Die 5. und 6. Frage des BASDAI dienen zur Abfrage der Morgensteifigkeit und der gesamte BASFI zur Beurteilung der Funktion.

Damit die Kriterien erfüllt sind, muss mindesten in 3 von 4 Bereichen eine Verbesserung um 20%/40% eintreten oder eine absolute Verbesserung um 1/10 bzw. 2/10 vorliegen. Im viertem Bereich darf es dabei nicht zu einer Verschlechterung kommen [26].

Tabelle 5: ASAS-20/40-Besserungskriterium [26]

1.	Rückenschmerz gesamt (BASDAI-Frage 2)
2.	Ausmaß und Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI- Fragen 5 und 6)
3.	Behinderung bei Alltagsverrichtungen (gesamter BASFI)
4.	Patientenbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands

Als Nachteil der ASAS20/40-Kriterien kann angesehen werden, dass sie nur große quantitative Unterschiede und keine qualitative Unterschiede messen [27]. Die einfache Durchführbarkeit und die Setzung eines hohen Schwellenwertes sind als Vorteile der der ASAS20/40-Kriterien anzuführen [28]. In einer Studie von Tubergen et al. wird für die ASAS20/40-Kriterien eine Spezifität 89% und eine Sensitivität 62% ermittelt [29].

Der „Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index“ (BASMI) wird zur genauen Einschätzung der Wirbelsäulenbeweglichkeit verwendet. Hierzu werden 5 Maße bestimmt: Wirbelsäulenseitneigung, Lendenwirbelbeugung, Targus-Wand-Abstand, Halswirbelsäulen-Drehwinkel und Maximaler Fußknöchelabstand [30].

Eine weitere Klassifikation wurde eingeführt, um die Sehnenansatzbeteiligung zu beurteilen. Zumeist wird hierfür der „Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)“ eingesetzt. Dabei wird die Empfindlichkeit des Patienten in verschiedenen Bereichen erhoben. Empfindliche Stellen werden mit einer „1“ bewertet und unempfindliche Stellen mit einer „0“. Daraus ergibt sich für den MASES ein Wertebereich von 0 bis 13 [31].

1.2.8 Kriterien zur Beurteilung der Bildgebung

Um die Beurteilung in der Bildgebung bei Patienten mit SpA zu verbessern und zu vereinheitlichen wurden eine Reihe von Kriterien entwickelt. Einer der ersten Klassifikationen dient der Beurteilung von Röntgenbildern des SI-Gelenkes. Dabei werden die Veränderungen im Gelenk in 5 Grade unterteilt [32].

Tabelle 6: Gradeinteilung der Veränderungen der SI-Gelenke nach modifizierten New-York-Kriterien [32]

Gradeinteilung der Veränderungen der SI-Gelenke nach modifizierten New-York-Kriterien	
Grad 0	Normal, keine Veränderungen
Grad I	Verdächtige, mögliche Veränderungen
Grad II	minimale Veränderungen, minimale Sakroiliitis (geringe Sklerose, Erosionen, keine Gelenkspaltveränderungen)
Grad III	Eindeutige Veränderungen, moderate Sakroiliitis (deutliche Sklerose, Erosionen, Gelenkspaltverbreiterung oder Gelenkspaltverschmälerung)
Grad IV	Ankylose

Auch für die Beurteilung von MRT-Bildern wurden Kriterien entwickelt. Eines dieser Klassifikationssysteme befasst sich mit den Zeichen einer aktiven Entzündung und mit Hinweisen auf strukturelle Läsionen in den SI-Gelenken. Folgende Tabelle zeigt die Pathologien auf, die hinweisend auf eine Entzündung oder strukturelle Läsionen sein können [33].

Tabelle 7: Veränderungen im MRT hinweisend auf entzündliche bzw. strukturelle Läsionen [33]

Veränderungen im MRT hinweisend auf entzündliche bzw. strukturelle Läsionen			
Veränderungen hinweisend auf entzündliche Läsionen:		Veränderungen hinweisend auf strukturelle Läsionen:	
1.	Anteriore/Posteriore Spondylitis	1.	Fettige Degeneration
2.	Spondylodiszitis	2.	Erosionen
3.	Arthritis der Kostovertebralgelenke	3.	Syndesmophyten
4.	Arthritis der Zygoapophysealen Gelenke	4.	Ankylose
5.	Enthesitis der Bandstrukturen der Wirbelsäule		

Weitere Beispiele für Klassifikationen, die die radiographische Progression erfassen sind der „modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score“ (mSASSS) und der „Radiography Ankylosing Spondylitis Spinal Score“ (RASSS) [34].

Tabelle 8: mSASSS- und RASSS-Scoring-Systeme [34]

	mSASSS	RASSS
Spinalsegment Einteilungen		
- Halswirbelsäule	Untere Grenze von C2 zur oberen Grenze von T1	Untere Grenze von C2 zur oberen Grenze von T1
- Brustwirbelsäule	Nicht enthalten	Untere Grenze von T10 zur oberen Grenze von T12
- Lendenwirbelsäule	Untere Grenze von T12 zur oberen Grenze von S1	Untere Grenze von T12 zur oberen Grenze von S1
Bereich der Klassifikation	0-72	0-84
Bewertungsdefinition		
0	Keine Änderung	Keine Änderung
1	Erosion, Sqaring, Sklerose	Sqaring in thorakalen und lumbalen Segmenten; keine Erosionen; Sklerose in allen vertebraalen Segmenten
2	Syndesmophyten	Syndesmophyten
3	Überbrückende Syndesmophyten / Ankylose	Überbrückende Syndesmophyten / Ankylose

Im Vergleich der beiden Scoring-Systeme zeigt sich, dass der mSASSS für die Beurteilung besser geeignet ist, da er einfacher durchzuführen ist und durch ihn genauer differenziert werden kann [34].

Zur Beurteilung der SI-Gelenke hat die ASAS/OMERACT Gruppe Zeichen im MRT definiert die auf Entzündungen hinweisen. Als Zeichen einer aktiven Entzündung im Sakroiliakgelenk muss obligat ein Knochenmarködem vorliegen. Zusätzlich können eine Synovitis, Enthesitis oder Kapsulitis vorliegen. Als Zeichen chronischer Veränderungen in den SI-Gelenken werden Erosionen, Subchondrale Sklerose, Fettablagerungen, Ankylose oder Knochenbrücken angeführt [35,35].

1.2.9 Therapie der SpA

Die medikamentöse Therapie soll die Schmerzen reduzieren, die Funktionsfähigkeit verbessern und sowohl die inflammatorischen Prozesse, als auch die radiologische Progression stoppen [10]. Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) gelten als Medikamentengruppe der ersten Wahl. COX-2-selektive NSAR haben gegenüber den nicht selektiven NSAR ein geringeres Nebenwirkungsprofil und werden deshalb meist besser vertragen [7]. In der Regel setzten nach

48 Stunden die ersten Wirkungen ein [10]. Die number needed to treat, um eine klinische Verbesserung der Schmerzen in der Wirbelsäule von $\geq 30\%$ zu erreichen, liegt für die Therapie mit Coxiben oder konventionellen NSAR zwischen 2 und 3 [36]. Nur etwa die Hälfte aller Patienten lassen sich ausreichend mit NSAR behandeln [7]. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD), sog. Basistherapeutika können zusätzlich zur NSAR-Therapie eingesetzt werden. Studien ergaben, dass Sulfalazin keinen Einfluss auf die axiale Symptomatik hat, sondern nur bei peripheren Gelenkbeteiligungen einen erwiesenen Nutzen bringt. Für Methotrexat liegen ähnliche Studienergebnisse vor [7]. In den letzten Jahren haben, neben den NSAR, Biologika immer mehr an Bedeutung gewonnen. Diese hemmen Schlüsselzytokine in der inflammatorischen Kaskade. Die wichtigste Gruppe hierbei sind die Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Hemmer. Sie werden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt. Wichtige Wirkstoffe, die häufig Anwendung in der Therapie finden sind Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab [10]. Für die Einleitung der TNF-Therapie liegen konkrete Empfehlungen der ASAS vor. Diese werden in folgender Tabelle zusammengefasst [37].

Tabelle 9 Aktuelle ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer SpA [37]

Aktuelle ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis	
Auswahl der Patienten	Empfehlungen
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die modifizierten New-York-Kriterien für die AS oder die ASAS-KK für die axiale SpA erfüllen
Aktive Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Erkrankung über einen Zeitraum von ≥ 4 Wochen • BASDAI ≥ 4 (0–10) und • Eine positive Expertenmeinung
Therapieversagen	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten sollten einen angemessenen Therapieversuch mit mindestens zwei NSAR durchlaufen • Ein angemessener Therapieversuch wird definiert als eine Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von insgesamt 4 Wochen in der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis, es sei denn, es liegt eine Kontraindikation vor • Bei Patienten mit vorwiegend axialer Manifestation ist eine Vorbehandlung mit Basistherapeutika nicht erforderlich • Patienten mit symptomatischer peripherer Arthritis sollten auf mindestens eine lokale Steroidinjektion, sofern angebracht, ungenügend angesprochen haben und in der Regel einen angemessenen Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, durchlaufen haben • Patienten mit symptomatischer Enthesitis müssen auf eine angemessene lokale Behandlung nicht angesprochen haben
Beurteilung der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • ASAS-Core-Set für die tägliche Praxis und BASDAI
Kriterien bezüglich des Ansprechens	<ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Veränderung des BASDAI oder absolute Veränderung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0 bis 10) und eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung
Zeitpunkt der Beurteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Nach mindestens 12 Wochen

Eine weitere wichtige Gruppe innerhalb der Biologika bilden die IL-17 Hemmstoffe. Studien mit Secukinumab zeigen gute Ergebnisse [38].

Neben der medikamentösen Behandlung sollten auch physikalische- und Bewegungstherapien in das Therapiekonzept aufgenommen werden. Diese verbessern nicht nur die Beweglichkeit, sondern können auch schmerzlindernd sein [7].

Ebenso können in bestimmten Fällen auch chirurgische Eingriffe, z.B. Einsatz einer Hüftendoprothese oder korrigierende Eingriffe an der Wirbelsäule, die die Lebensqualität der Betroffenen verbessern [7].

1.3 Rheumatoide Arthritis (RA)

1.3.1 Definition

Die RA ist eine entzündliche Gelenkerkrankung, die zumeist chronisch und häufig progredient verläuft. Unbehandelt kann sie neben destruierenden Veränderungen an den Gelenken zu einer Reihe organischer Krankheits-Manifestationen führen. Sie beruht auf vielfältigen genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und deren Interaktion [7].

1.3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der RA liegt für Männer bei etwa 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern im Jahr und bei Frauen zwischen 20-70 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [11]. Von den gegenwärtig ca. 534.000 an Rheuma erkrankten Menschen sind etwa drei Viertel Frauen im mittleren Lebensalter [39]. Der Altersgipfel liegt zwischen der 4. und 5. Lebensdekade [40].

1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der Krankheit ist bis heute nicht bekannt. Der RA liegt ein multikausales Geschehen zu Grunde. Umweltfaktoren haben einen Einfluss auf die Entstehung von RA. Beispielweise fördern Rauchen [7] und komplizierte Schwangerschaften [41] die Entwicklung einer RA. Das Risiko an einer RA zu erkranken, ist bei Rauchern nicht von der Intensität des Rauchens, sondern von der Dauer abhängig. So verdoppelt sich nach 20 Jahren das Risiko an einer RA zu erkranken [42]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen RA zu vorangegangenen Zahnfleischinfektionen, vor allem mit dem Bakterium *Porphyromonas gingivalis* festgestellt werden [43]. Die Höhe der *Porphyromonas gingivalis*-Antikörper korreliert dabei mit der Höhe der zyklischen citrullinierenden Peptid (CCP)-Antikörper (siehe 1.3.4) [44]. Ebenso wurden inverse Korrelationen zwischen der Entstehung einer RA mit zum Beispiel moderatem Alkoholkonsum gefunden [45]. Neben den Umwelteinflüssen schreibt man

genetischen Faktoren eine Bedeutung bei der Entwicklung von RA zu. Sowohl Fälle von RA in der Verwandtschaft als auch ein in der Familie auftretender SLE erhöhen das Risiko an einer RA zu erkranken [46]. Durch genomweite Analysen wurde eine besondere Assoziation zu dem kurzen Arm vom Chromosom 6, auf dem die Gene des HLA-Systems liegen, festgestellt. Die größte Korrelation ergab sich zu der Aminosäuresequenz (QRRAA, RRRAA und QKRAA) auf den Positionen 70-74 in der beta 1 Untereinheit des HLA-DR, auch "shared epitope" genannt [7].

1.3.4 Pathogenese

Die Manifestation der Krankheit erfolgt Jahre nach dem Beginn der pathologischen Prozesse. Die klinischen Gelenkveränderungen sind auf eine chronische Entzündung der Synovialmembran zurückzuführen. An diesem Entzündungsprozess sind maßgeblich Fibroblasten sowie Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems beteiligt [7]. Ebenfalls wichtige Rollen nehmen TNFalpha, IL-6 und IL-1 ein. Die T17-Helferzellen sind sowohl an der Initiierung und Verstärkung der Entzündungsreaktion, als auch an der Knochendestruktion beteiligt. Sie verstärken durch Interaktion mit den synovialen Fibroblasten die Differenzierung der Osteoklasten [7]. Im Laufe der Entzündung verdickt sich die Synovialmembran und es entsteht ein entzündliches, proliferierendes Gewebe (Pannus). Dieses führt ebenfalls zur Destruktion von Knorpel- und Knochengewebe [47]. Durch eine im Laufe der Entzündung gesteigerte Angiogenese und eine Aktivierung der Prostaglandiensynthese wird die Entzündung im Gelenk unterstützt [7].

Die RA ist eine Autoimmunerkrankung. Apoptose und Autoantigen-Modifikationen spielen bei der Initiation von Autoimmunreaktionen eine wesentliche Rolle [48]. Die Autoantikörper werden gegen das Fc-Fragment des Immunglobulin (Ig) -G gebildet, der sogenannte Rheumafaktor [49]. Ebenso bilden sich CCP-Antikörper, Autoantikörper gegen enzymatisch veränderte (citrullinierte) Proteine. Die Citrullination erfolgt dabei durch die Deiminierung von Arginin. Das katalysierende Enzym dieser Reaktion, die Peptidyl-Arginin Deiminase, wird hauptsächlich von Neutrophilen Granulozyten gebildet. Bei dem Zelltod der neutrophilen Granulozyten werden aktive Formen der Peptidyl-Arginin Deiminase freigesetzt und es entstehen extrazelluläre Autoantigene [50]. In der Synovialmembran und in der Synovialflüssigkeit finden sich bei Patienten mit RA verschiedene citrullinierte Proteine, wie das citrullierte Fibrin oder das citrullierte Vimentin [51]. Die quantitative und qualitative Veränderung der CCP-Antikörper ist assoziiert mit der Schwere der Krankheit, der radiographischen Progression und der Mortalität bei Patienten mit RA. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass sie direkt Immunzellen und Osteoklasten aktivieren [52]. Die CCP-Antikörper Positivität ist stark mit dem Anstieg des RF-Titers assoziiert [53].

1.3.5 Manifestation und Verlauf

Das Prodromalstadium kann den spezifischen RA Symptomen Tage oder Monate vorausgehen. Die Patienten äußern Allgemeinsymptome, wie vermehrtes nächtliches Schwitzen, palmare Hyperhidrosis, Appetitverlust und flüchtige Schwellungen und Bewegungsschmerzen an einzelnen Gelenken. Bei definitiver RA-Manifestation kommt es zum spezifischen bilateralen symmetrischen Gelenkbefall zumeist in den Metakarpophalangealgelenken und den proximalen Interphalangealgelenken der Hände. Neben diesem ist vor allem die Morgensteifigkeit der Fingergelenke, die länger als 30 Minuten anhält und sich im Verlauf des Tages bessert, für die RA typisch und hilft diese gegenüber anderen Gelenkerkrankungen abzugrenzen. Ein Befall der Zehengrund- und Kiefergelenke ist ebenfalls nicht untypisch [7]. Im weiteren Verlauf kann es zu Bindegewebsproliferationen, Muskelatrophien, Tendosynovialitiden und Schleimbeutelentzündungen kommen, die mit erheblichen Funktionseinschränkung der betroffenen Extremität einhergehen können [7]. Eine Spontanremission kommt bei seropositiven Fällen nur sehr selten vor. Zu Prädiktoren für einen chronisch destruierenden Verlauf werden die Rheumafaktoren, CCP und die Zahl, Art und Lokalisation der betroffenen Gelenke, sowie Entzündungsparameter (z.B. CRP) gezählt [54]. Manifestationen von irreversiblen Gelenksdeformitäten treten zum Beispiel in Form von ulnarer Deviation der Fingergrundgelenke, der Knopflochdeformität, der Schwanenhalsdeformierung und der 90°/90°- Deformität des Daumens auf. Die Halswirbelsäule kann ebenfalls von den Entzündungsprozessen betroffen sein.

Neben den Gelenksmanifestationen der RA kommt es bei einigen Patienten zu extraartikulären Beteiligungen. Bei 20-35% der Patienten bilden sich Rheumaknoten vor allem an mechanisch belasteten Stellen. Durch Vaskulitiden kann es neben Hautnekrosen, bis hin zur Gangrän, zu vaskulären Polyneuropathien kommen. Ebenso können die Lunge (Pleuritis, Pneumonitis) das Herz (Myokarditis, Perikarditis), die Augen (Keratokonjunktivitis sicca, Skleritis, Episkleritis) und die Leber (unspezifische Hepatitis) betroffen sein. Es kann zu Veränderungen im hämatologischen und lymphatischen System (Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Thrombozytose, Felty- Syndrom) kommen [55]. Zudem ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einer RA erhöht [56].

1.3.6 Diagnostik

Bei Patienten mit Hinweisen auf eine Arthritis sollten nach Anamnese und einer eingehenden körperlichen Untersuchung Labor-Parameter bestimmt werden. Dazu gehören CRP, BSG und das Blutbild, sowie der RG und die CCP-Antikörper [57]. Bei klinischem Verdacht auf RA und negativen Autoantikörperbefunden sollte trotzdem die zeitnahe Vorstellung bei einem

Rheumatologen erfolgen [57]. Die Sensitivität für die RA liegt für den RF-IgM bei ca. 60-80% und für den Antikörper gegen CCP bei 39-94%. Die Spezifität für die RA liegt für den RF-IgM bei 80-95% und für den Antikörper gegen CCP bei 81-100% [57].

Betroffene Gelenke, vor allem Hände und Füße sollen bei begründetem Verdacht geröntgt werden, um arthritische Kollateralphänomene oder Direktzeichen dokumentieren zu können [57].

1.3.7 Klassifikationskriterien

Die neuen ACR/EULAR-KK für die RA wurden 2010 eingeführt. Anhand von drei verschiedenen Kohorten (Leiden, Leeds und Toronto) wurde überprüft, inwieweit die neuen Kriterien eine Verbesserung zu den alten Kriterien der RA von 1987 darstellen. Die Krankheitsdauer aller Patienten lag unter einem Jahr. 96,8%, 90,5% und 87,2% der Patienten der jeweiligen Kohorten erreichten mindestens 6/10 Punkten und erfüllten somit die Kriterien. Die Anzahl der Patienten, die die alten Kriterien erfüllten, lag unter diesen Werten. Somit konnte gezeigt werden, dass die neun KK eine Verbesserung gegenüber den alten von 1987 darstellen [58].

Tabelle 10: ACR-KK der RA (1987) [59]

ACR-Klassifikationskriterien der RA (1987)	
1.	Morgensteifigkeit \geq 1 Stunde
2.	Polyarthritits (\geq 3 Gelenkregionen; \geq 5 Gelenke)
3.	Arthritis der Hand (Hand-/MCP-/PIP-Gelenke)
4.	Symmetrische Arthritis
5.	Rheumaknoten
6.	Positiver Rheumafaktor (RF)
7.	Radiologische Gelenkveränderungen der Hände (Erosionen/gelenknahe Osteoporose)

Klassifikation einer Arthritis als RA bei Erfüllung von \geq 4 von 7 Kriterien.

Als Grundvoraussetzung für die Erfüllung der Kriterien muss mindestens ein Gelenk des Patienten klinisch eine Synovitis aufweisen, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann. Die Punkte, die in den Kategorien A-D vergeben werden, werden zu einer Gesamtsumme addiert. Die Kriterien gelten als erfüllt, wenn insgesamt mindestens 6/10 Punkte erreicht werden [60].

Tabelle 11: ACR/EULAR KK für die RA 2010 [54]

ACR/EULAR-KK für die RA 2010				
Voraussetzungen:				
1. Mindestens ein Gelenk mit einer klinischen Synovitis,				
2. die nicht mit einer anderen Erkrankung erklärt werden kann				
A.	Geschwollene/schmerzhafte Gelenke			Punkte
	1	(mittel-)großes	Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Sprunggelenke	0
	2-10	(mittel-)großes	Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Sprunggelenke	1
	1-3	Kleine	MCP, PIP, MTP 2-5, IP, Handgelenk	2
	4-10	Kleine	MCP, PIP, MTP 2-5, IP, Handgelenk	3
	>10	Gelenke mind. 1 kleines		5
B.	Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)			
	RF und CCP negativ			0
	RF oder CCP niedrig positiv	> Obergrenze bis $\leq 3 \times$ Obergrenze		2
	RF oder CCP hoch positiv	> 3 x Obergrenze		3
C.	Akute-Phase-Proteine (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)			
	CRP und BSG normal			0
	CRP und BSG erhöht			1
D.	Dauer und Symptome			
	< 6 Wochen			0
	≥ 6 Wochen			1

Wenn verschiedene typische Konstellationen vorliegen, aber die Patienten weniger als 6/10 Punkten erreichen, sollte trotzdem eine weitere Abklärung und eventuell eine Therapie erfolgen.

Zu diesen typischen Konstellationen werden gezählt: mittleres Lebensalter, weibliches Geschlecht, Morgensteife von mehr als 60 min., hoch positives CCP, Arthritis in vielen kleinen Gelenken [58].

Wenn ein für die RA eindeutiges Röntgenbild vorliegt, mit dem charakteristischen Befalls- und Ausbreitungsmuster, kann eine Diagnose prima-vista erfolgen [61].

1.3.8 Therapie der RA

Das primär anzustrebende Therapieziel der RA sollte die Vollremission sein. Hierzu werden unter anderem bei der medikamentösen Basis-Therapie DMARDs eingesetzt [62]. Neben symptomatischen Effekten haben diese auch krankheitsmodifizierende Eigenschaften, sodass

sie einer Gelenkerstörung vorbeugen und diese verzögern. Durch die Basistherapeutika kann nicht bei allen Patienten eine Remission erreicht, aber die Prognose verbessert werden. Neben einem rechtzeitigen Beginn ist die regelhafte Überprüfung des Therapieerfolges wichtig [62]. Hierzu eignet sich beispielweise der „Disease Activity Score 28“ (DAS). Dieser wurde von der EULAR zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes entwickelt [63]. Die Definition in den Leitlinien für eine Remission ist das Erreichen eines DAS-28 < 2.6 und für eine niedrige Krankheitsaktivität ein DAS-28 < 3.2 [64]. Eine weitere Möglichkeit den Therapieerfolg zu überprüfen bietet der „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ), der vor allem die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit RA erfasst [65].

Die erste Wahl bei der Therapie ist Methotrexat, bei fehlenden Kontraindikationen [66]. Um die Zeit bis zum Wirkungseintritt zu überbrücken, setzt man Glukokortikoide in mittelhoher Dosierung ein. Diese haben neben ihrer symptomatischen Wirkung auch einen Einfluss auf die radiologische Progression. Sie können parallel zu den DMARDs gegeben werden. Zur reinen symptomatischen Therapie können NSAR und intraartikulären Gelenkinjektionen eingesetzt werden.

Wenn nach sechs Monaten die klassischen DMARDs, entweder als Monotherapie oder in Kombination, keine Remission bewirken, sollte man den Einsatz von Biologika erwägen. Diese werden zumeist in Kombination mit Methotrexat eingesetzt [64]. Hierzu eignen sich TNF-Inhibitoren wie Infliximab oder Adalimumab, sowie Abatacept oder Tocilizumab. Letzteres eignet sich bei Methotrexat Unverträglichkeit auch gut als Monotherapeutikum [64]. Ein möglicher Wechsel von einem Biologikum auf ein anderes, sollte erwogen werden, wenn nach 3-6 Wochen kein adäquates Ansprechen auf die Therapie erfolgt oder nicht vertretbare Unverträglichkeiten auftreten. Welches Biologikum am besten eingesetzt wird richtet sich nach dem individuellen Patientenprofil [64].

Eine große Bedeutung für das klinische Outcome hat die frühe Erkennung der RA und der schnelle Therapiebeginn. Die Leitlinie für RA Therapie von Fiehn et al. gibt den maximalen Zeitraum bis zum Beginn der Therapie mit 12 Wochen an [62]. In einer holländischen Studie erhielten von 1674 Patienten 69% eine Therapie erst mit einer Verzögerung von im Median 18,4 Wochen. Diese Verzögerung war mit einer Hazard-Ratio von 1,87 für das Nicht-Erreichen einer DMARD-freien Remission assoziiert [67]. Neben den medikamentösen Therapien bestehen auch nicht medikamentöse Ansätze. Hierzu zählen Physikalische Therapien, Bewegungstherapien beispielsweise im Wasser, sowie eine orthopädische Schuh-Versorgung [7]. Auch chirurgische Verfahren, wie die Radiosynoviorthese oder die Synovektomie können in selteneren Fällen eingesetzt werden [7].

1.4 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

1.4.1 Definition

Die Autoimmunerkrankung SLE weist aufgrund der komplexen Pathologie (siehe 1.4.3) und den möglichen Befall nahezu jeden Organs, ein sehr variables Krankheitsbild auf. Da kein klares Leitsymptom besteht, ist die Diagnosestellung sehr anspruchsvoll [68].

1.4.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des SLEs liegt in Deutschland bei 36,7/100 000 Einwohnern. Das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt dabei bei 4 zu 1. Eine Nierenbeteiligung liegt bei ungefähr der Hälfte der Betroffenen vor[69]. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 25 und 35 Jahren. Junge farbige Frauen haben eine erhöhte Inzidenz [70]. Die Überlebensrate des SLE hat sich in den letzten Jahren signifikant verbessert. 1955 lag die Zehnjahresüberlebensrate bei 0%, zum Jahre 2005 lag sie bei 92% [71].

1.4.3 Ätiologie/Pathogenese

Das Zusammenspiel von genetischen, hormonellen und Umwelteinflüssen wird für die Ätiologie des SLE's verantwortlich gemacht. Zu den Umwelteinflüssen zählen zum Beispiel Chemikalien, Medikamente, Erreger (mikrobiell oder viral) und UV-Strahlung [68]. Genetische Assoziationen zeigten sich beispielsweise zu Genen des Major Histocompatibility Complex (HLA-A1, B8, DR3) [72]. Die genaue Ätiologie ist bis heute nicht bekannt.

Eine weitere Theorie zur Pathogenese befasst sich mit der Bildung von NETs (Neutrophile extracellular Traps) bei der Apoptose der Neutrophilen, der Netose. Eine Dysbalance zwischen Bildung und Clearance von den aus Chromatin bestehenden NETs könnte zur extrazellulären Persistenz von Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleoproteinen beitragen und somit Autoimmunprozesse gegen diese Antigene auslösen [73].

Bei SLE Patienten wurde eine Störung der Apoptose als ein maßgeblicher Grund für die Entstehung der Krankheit identifiziert. Ist der Apoptoseablauf der Zellen gestört, kommt es zur sekundären Nekrose. Dadurch werden Signalstoffe freigesetzt, die unter anderem zur Steigerung der Immunogenität von Autoantigenen führen [74].

Weitere Fehlregulationen des Immunsystems beruhen auf einer gestörten B- und T-Zellaktivierung und einer Produktion von Zytokinen, wie IL-10 und Interferon α [7]. Vor allem der Hochregulation des Interferon Typ 1, das zur Beeinträchtigung der T-regulatorische Zellfunktion führt, schreibt man eine maßgebliche Rolle bei der Krankheitsentstehung zu [75].

Die im Rahmen der Erkrankung gebildeten Autoantikörper richten sich unter anderem gegen Antigene des Zellkerns, Zytoplasmas und der Zellmembran [68]. Die Autoantikörper können zu

einer Komplementaktivierung und damit direkt zur Bildung von Immunkomplexen führen und so zu den vielfältigen Organmanifestationen beitragen. Direkte Antikörper vermittelte Schädigungs-Mechanismen sind die Initiation einer Zellyse oder die frühzeitige Eliminierung von Zellen über Phagozytose. Antiphospholipidantikörper sind an der Entstehung von Thrombosen und Embolien beteiligt [76]. Unter UV-Exposition kann sich vor allem die kutane Manifestation verschlimmern [7].

1.4.4 Manifestation und Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. 75% der Patienten weisen Hautveränderungen auf, die bei einem Viertel das Erstsymptom darstellen [77]. Frühzeichen der Erkrankung sind zudem Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die prognostisch bedeutsamste Organmanifestation stellt die Beteiligung der Niere da [7]. Weitere häufig betroffene Organsysteme werden in folgender Tabelle angeführt:

Tabelle 12: Organmanifestationen des SEL's [7]

Organsystem	Manifestationsform
Haut	Erythem, Papel, Haarausfall
Gelenke	Arthralgien, Synovialitiden
Muskulatur	Myalgien
Knochen	Knochennekrosen
Niere	Glomerulonephritis
Herz	Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis
Gefäße	Vaskulitiden, Arteriosklerose
Lunge	Pleuritis, pulmonale Hypertonie, Pneumonitis
Gastrointestinaltrakt	Serositis
Lymphknoten und Milz	Lymphadenopathien, Splenomegalie
Nervensystem	neuropsychiatrische Manifestationen

1.4.5 Diagnostik

Zur Diagnosestellung des SLE werden klinische und laborchemische Parameter mit einbezogen. Diese finden sich in den KK des SLE's wieder. Neben hämatologischen Symptomen, wie zum Beispiel eine Anämie, sind immunologische Befunde von Bedeutung [78]. Der Nachweis von einem hohen Titer für Antinukleäre Antikörper (ANA) ist bei der Diagnosefindung richtungsweisend, aber per se nur wenig spezifisch. Wichtig ist die Suche nach SLE-assoziierten ANA, wie Anti-doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (dsDNA)-Antikörper, die Anti-Sm-

Antikörper und die Antiphospholipid-Antikörper [78]. Die Anti-dsDNA-Antikörper lassen sich bei 50% der Patienten nachweisen und die Anti-Sm-Antikörper bei 20%. Zudem lassen sich häufig SS-A-(Ro-) und SS-B-(La-) Antikörper nachweisen [7]. Für die Aktivitätsbestimmung des SLE's sind vor allem die Anti-dsDNA-Antikörper und die Komplementfaktoren hilfreich. Letztere sind während hoch aktiver Phasen erniedrigt und steigen durch eine erfolgreiche Therapie an [68].

Neben der Labordiagnostik sollten weitere symptomorientierte Diagnoseschritte eingeleitet werden. Bei einer Proteinurie von > 0,5 g/Tag sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, um eine Lupus-Nephritis auszuschließen [69].

1.4.6 Klassifikationskriterien

Die American Collage of Rheumatologie (ACR)-Kriterien von 1980 wurden 1997 modifiziert. Diese wurden erneut überarbeitet und 2012 von den SLICC-Kriterien abgelöst [69].

Tabelle 13: ACR-Kriterien des SLE in der revidierten Fassung von 1997 [78]

ACR-Kriterien des SLE in der revidierten Fassung von 1997	
1.	Schmetterlingserythem
2.	Diskoider Lupus
3.	Photosensitivität
4.	Schleimhautulzerationen
5.	Arthritis (nicht erosiv)
6.	Serositis (z. B. Perikarditis, Pleuritis)
7.	Glomerulonephritis: anhaltende Proteinurie >0,5 g tägl. oder Zylindurie
8.	Neurologische Symptome: Krampfanfälle, Psychose
9.	Hämatologische Befunde: immunhämolytische Anämie (Retikulozytose) oder Leukopenie (<4000/mm ³) oder Lymphopenie (< 1 500/mm ³) oder Thrombopenie (< 100000/mm ³)
10.	Immunologische Befunde: ds-DNS-Antikörper-Nachweis oder Sm-Antikörper-Nachweis oder Antiphospholipid-Antikörper-Nachweis (Anticardiolipin-Antikörper im ELISA, positives Lupus-Antikoagulans, falsch positive Luesreaktion)
11.	ANA: erhöhter ANA-Titer bei fehlender Einnahme von Medikamenten, die zu einem „drug-induced SLE“ führen können (s. Sonderformen)

Im klinischen Alltag werden beide Klassifikationen häufig noch parallel angewandt [69]. In den beiden Klassifikationssystemen müssen 4 von 11 Kriterien erfüllt sein, um den SLE klassifizieren zu können. In den ACR-Kriterien von 1997 sind 4 der 11 Kriterien auf die Haut bezogen. Somit kann anhand der alten ACR-Kriterien der SLE auch ohne den Nachweis von

Autoimmunphänomenen klassifiziert werden. In den neuen Kriterien sind mehrere verschiedene Hautmanifestationen zusammengefasst zu „akutem“ und „chronischem“ kutanen SLE. Damit der SLE anhand der neuen Klassifikation klassifiziert werden kann, muss mindestens ein immunologisches und mindesten ein klinisches Kriterium erfüllt sein [69]. Nur wenn eine Lupus-Nephritis mit positiven antinukleären oder anti-doppelsträngigen DNA-Anikörper vorliegt müssen keine weiteren Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose SLE stellen zu können [79]. Die Spezifität der neuen SLICC-Kriterien liegt bei 91% und die Sensitivität bei 100%. Im Vergleich hierzu liegt die Spezifität der ACR-Kriterien bei 100% und die Sensitivität bei 94% [79].

Tabelle 14: SLICC-Kriterien des SLE's [80]

(SLICC) Klassifikationskriterien	
Klinische Kriterien	Immunologische Kriterien
Akut kutaner LE (inklusive "Schmetterlingserythem")	ANA-Titer oberhalb des Laborreferenzwertes
Chronisch kutaner LE (z.B. lokalisierter oder generalisierter diskoider LE)	Anti-dsDNA Antikörper
Orale ulzera (an Gaumen und/oder Nase)	Anti- Phospholipid Antikörper (anti-Cardiolipin- und anti β 2-Glykoprotein 1-Antikörper; falsch positive VDRL (Venereal Disease Research Laboratory Test)
Nicht vernarbende Alopezie	
Synovitis oder Druckschmerz an mehr oder 2 Gelenken und Morgensteifigkeit (>30min)	
Serositis (z.B. Pleuritis, Perikarditis)	
Nierenbeteiligung (Einzelurin: Protein/Kreatinin Ratio oder Eiweiß im 24 h Sammelurin größer 0,5 g)	Erniedrigtes Komplement (C3, C4 oder CH50)
Neurologische Beteiligung z.B. Epilepsie, Psychose, Myelitis)	Direkter Coombs-Test (ohne hämolytische Anämie)
Hämolytische Anämie	
Leukopenie (<4000/ μ L oder Lymphopenie < 1000/ μ L)	
Thrombozytopenie (<100000/ μ L)	

1.4.6 Therapie des SLE

Die Therapieansätze richten sich nach dem Erscheinungsbild der Erkrankung. Zur Basistherapie stehen eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Bei leichteren Manifestationen an der Haut und Gelenken finden Azathioprin und Methotrexat Anwendung [69], [81]. Cyclophosphamid wird vor allem bei schweren Verläufen mit Nephritis und cerebraler

Beteiligung eingesetzt [82]. Antimalariamittel, wie Hydroxychloroquin fördern die Remissionserhaltung, senken die Schubfrequenz und vermindern die progrediente Schädigung, vor allem der Nieren [83]. Eine wichtige Gruppe bei der Therapie des SLE's bilden Glukokortikoide. Sie sind das Mittel der ersten Wahl bei akuten Schüben [84]. Neben der systemischen Anwendung werden sie auch für externe Anwendungen verwendet [68].

2 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Verankerung und Akzeptanz der ASAS-Kriterien der AS, der ACR/EULAR-Kriterien der RA und der SLICC-Kriterien des SLE bei deutschen Rheumatologen zu erfragen. Anhand eines Fragebogens sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Stellenwert haben die neun KK der SpA, der RA und des SLE im praktischen Alltag von deutschen Rheumatologen?
2. Stellen die neuen KK der SpA, der RA und des SLE eine Verbesserung im Vergleich zu den vorherigen Kriterien da?
3. Worin bestehen nach Meinung von deutschen Rheumatologen mögliche Stärken und Schwächen der neuen ASAS-Kriterien?
4. Werden die Therapieentscheidungen durch die neuen ASAS-Kriterien beeinflusst? Welche möglichen Änderungen ergeben sich dadurch für die Therapiestrategie?
5. Ist die Abgrenzung von Patienten mit SpA zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen durch die neuen KK vereinfacht worden?
6. Wie gehen die Rheumatologen mit der neu eingeführten nr-AS in der Praxis um?
7. Ist das MRT ein valides Mittel zur Diagnosestellung einer rad-AS?
8. Wichten deutsche Rheumatologen die in den KK gleichbehandelten SpA Parameter unterschiedlich?
9. Wie bewerten die Rheumatologen die ASAS-Kriterien im Vergleich zu den KK der RA und des SLE?
10. Welche Faktoren haben nach Meinung der Befragten den größten Einfluss auf die Erhebung von KK in Deutschland?

3 Material und Methodik

3.1 Fragebogen

Anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) wurden deutsche Rheumatologen zunächst online und anschließend persönlich auf dem 44. Kongress der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) (September 2016, Frankfurt (Main)) zu der Kenntnis, Akzeptanz und Anwendungshäufigkeit der KK von RA, SLE und SpA in ihrem praktischen Alltag befragt. Die Befragung wurde von der DGRH unterstützt, indem sie die Verteilung des online Fragebogens über den Newsletter der DGRH koordinierte und an den Kongresstagen das „Rheumahaus“ als Abgabestelle für die ausgefüllten Fragebögen bereitstellte.

Die Teilnahme an der Befragung war anonym, freiwillig und wurde nicht vergütet.

Der Fragebogen bestand aus 94 Fragen. Abgefragt wurde allgemeinen Angaben zur Person der Befragten (Alter, Fachrichtung, Einrichtung). Darauf folgten die Fragen zu den Kriterien der SpA, anschließend Fragen zu den Kriterien der RA und zuletzt Fragen über die Kriterien des SLE's. Die Frage befassten sich damit, ob die Rheumatologen die Kriterien kennen, anwenden und wie sie diese in der Praxis umsetzen. Weitere Fragen erfassten, inwieweit die Einführung der neuen KK die Diagnosefindung und die Therapieentscheidung der Rheumatologen beeinflusst hat. Anhand einer Skala wurde erfragt, welche Gewichtung sie den einzelnen Parametern der KK bei ihrer Diagnosefindung zuschreiben.

Der Online Fragebogen wurde als Anhang des DGRH Newsletters an ca. 1100 Personen versendet. Wie viele der Empfänger diesen auch gelesen haben, ist nicht nachzuvollziehen. Bei der Befragung wurde bis Ende November 2016, 119 Fragebögen ausgefüllt und zurückgesandt. 97 davon wurde persönlich auf dem Kongress beantwortet, 22 über die Onlinefragebögen beantwortet.

3.2 Statistik

Die Datenverwaltung erfolgte über Google Formulare. Grafiken wurden mithilfe von Microsoft Excel und SPSS erstellt. Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS (Chi-Quadrat-Test, Kreuztabellen) für Windows durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die detaillierte Aufführung aller Ergebnisse befindet sich im Anhang. Die Ergebnisse wurden zur besseren Veranschaulichung dichotom zusammengefasst: Die Aussagen „stimme ich ganz und gar zu“ und „stimme ich eher zu“ werden zusammengefasst zu der Aussage „stimme ich zu“. Entsprechend werden die Aussagen „stimme ich eher nicht zu“ und „stimme ich ganz und gar nicht zu“ vereinigt zu „stimme ich nicht zu“. Bei Fragen, bei denen die Prozentzahlen zwischen der vollen Zustimmung/Ablehnung und der teilweisen Zustimmung/Ablehnung auffällig auseinanderweichen, wird die Dichotomisierung nicht angewandt. Ebenso werden die bildlichen Darstellungen der Ergebnisse im Ergebnissteil nicht dichotom gewählt.

Bei den Fragen zu der Bedeutsamkeit der einzelnen Parameter aus den KK für die Diagnosestellung von einer SpA, RA oder eines SLE wurde eine fünfstufige Skala von „Besonders wichtig“ bis „Besonders unwichtig“ verwendet (Siehe Anlagen Seite 75)

Um eine Reihenfolge von dem wichtigsten Parameter hin zum unwichtigsten Parameter bilden zu können, wurden den Ankreuzmöglichkeiten jeweils ein Zahlenwert wie folgt zugeordnet:

Besonders wichtig	Wichtig	Neutrale Position	Unwichtig	Besonders unwichtig
+2	+1	0	-1	-2

Anschließend wurde der Mittelwert ermittelt und die Ergebnisse in einer absteigenden Reihenfolge dargestellt.

Ähnlich wurde die Darstellung zur Erfragung der Relevanz von einzelnen Einflussfaktoren auf die KK-Erhebung in Deutschland gewählt. Die Rheumatologen konnten bei der Befragung zwischen vier Abstufungen wählen, die zur Darstellung jeweils einem Zahlenwert wie folgt zugeordnet wurden:

Sehr wichtig	Eher wichtig	Eher unwichtig	Sehr unwichtig
+2	+1	-1	-2

Auch die Einflussfaktoren wurden anhand des Mittelwertes in absteigender Reihenfolge dargestellt.

4.1 Angaben zu den befragten Personen

Insgesamt antworteten 119 Rheumatologen deutschlandweit (Siehe Anhang) auf die Anfrage. Diese waren durchschnittlich 19 Jahre als Rheumatologe tätig. Das Durchschnittsalter lag bei 52,7 Jahren, wobei die drei jüngsten Rheumatologen 34 Jahre alt waren, der Älteste war 74 Jahre. An der Umfrage nahmen internistische, orthopädische und pädiatrische Rheumatologen, die in unterschiedlichen Institutionen arbeiten, teil (Siehe Abbildung 3 und 4). 8% der Befragten

haben bei der Frage nach Einrichtung in der sie arbeiten „Sonstige“ angekreuzt. Hierzu zählen beispielsweise Polikliniken, Rehabilitationszentren und medizinische Versorgungszentren.

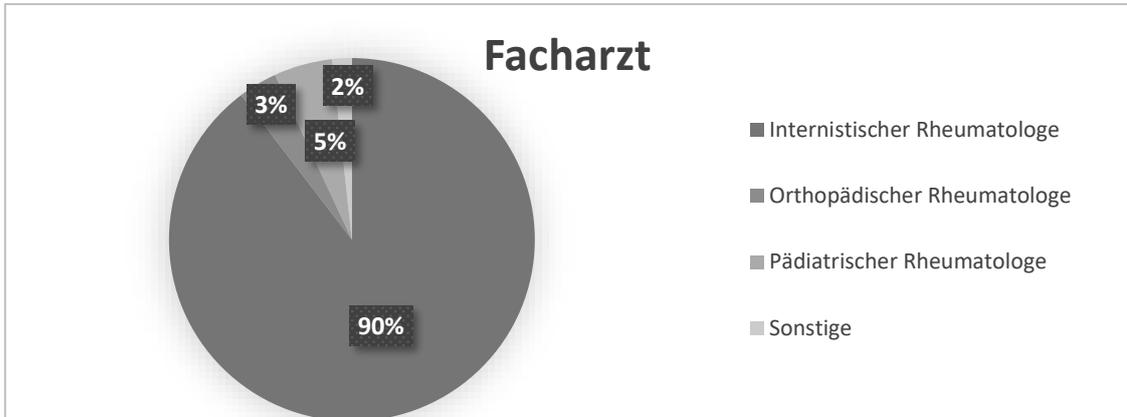


Abbildung 3: Auflistung der Fachärzte, die an der Befragung teilgenommen haben

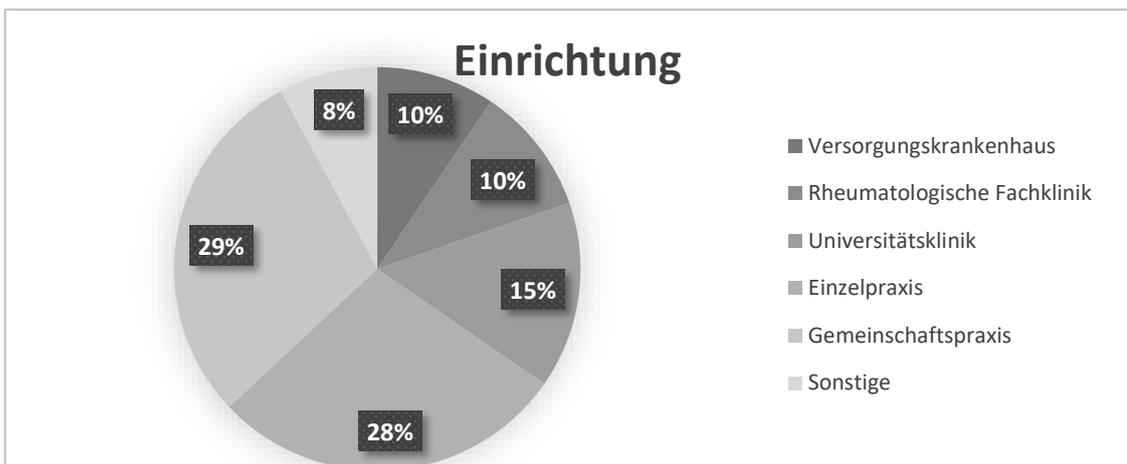


Abbildung 4: Institutionen in den die Befragten arbeiten

110 (92%) der Befragten haben Ihre Facharztausbildung in Deutschland absolviert, 9 (8%) im Ausland.

4.2 ASAS-Kriterien zur SpA

4.2.1 Verbreitung und Akzeptanz der ASAS-KK bei den deutschen Rheumatologen

Auf die Frage, ob die KK der ASAS für die SpA bekannt sind, antworten die Rheumatologen wie folgt.

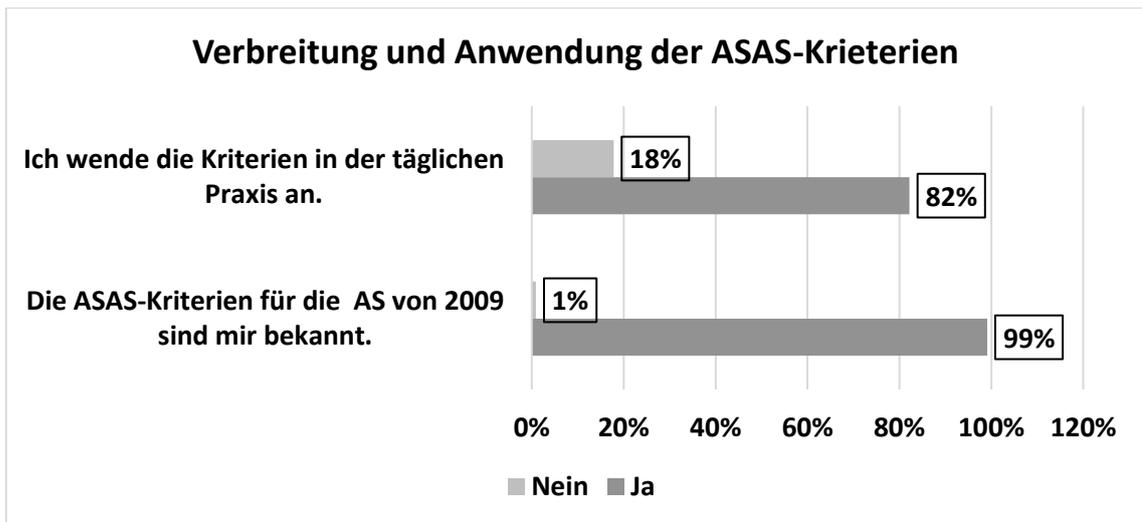


Abbildung 5: Verbreitung und Akzeptanz der ASAS-KK für die AS

Sowohl das Alter ($p=0,239$) als auch die jeweilige Institution ($p=0,792$), in der die befragten Rheumatologen arbeiten, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Beantwortung der Frage „Wenden Sie die Kriterien in Ihrer täglichen Praxis an?“.

Durch die Einführung der neuen KK wurde die Therapieentscheidung von der Mehrzahl der Rheumatologen beeinflusst.

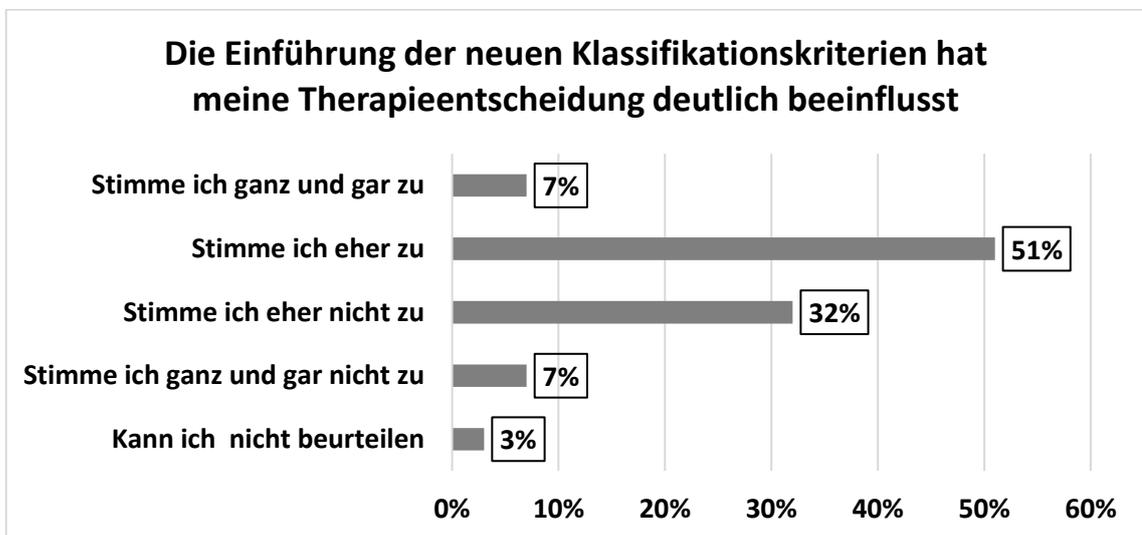


Abbildung 6: Die Einführung der neuen KK hat meine Therapieentscheidung deutlich beeinflusst

105 Rheumatologen sahen die neuen Kriterien als eine Verbesserung zu den alten Kriterien an, 12 stimmten dem nicht zu.

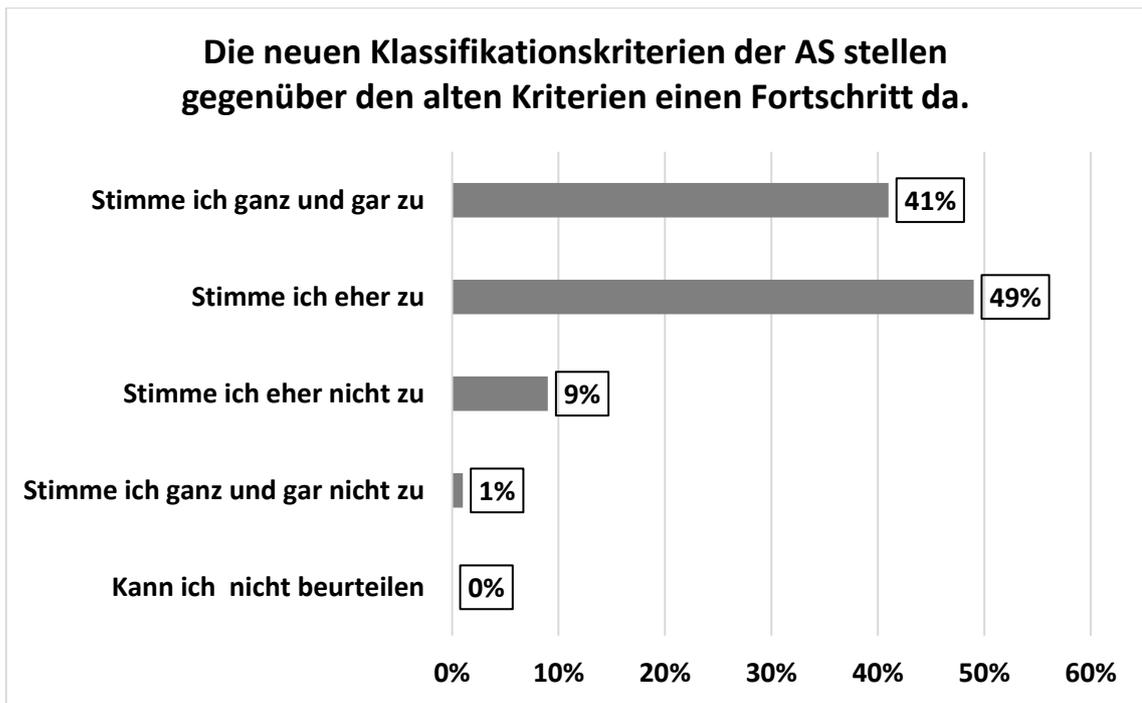


Abbildung 7: Die neuen KK stellen gegenüber den alten einen Fortschritt dar

4.2.2 Validität des neuen Eingangskriteriums „chronischer Rückenschmerz“

Das Eingangskriterium chronischer Rückenschmerz (länger als 3 Monate) ermöglicht nach Meinung von ungefähr der Hälfte der befragten Rheumatologen bei zu vielen Patienten die Diagnose einer AS (siehe Abbildung 8). Fast genauso viele Rheumatologen stimmten dieser Aussage nicht zu.

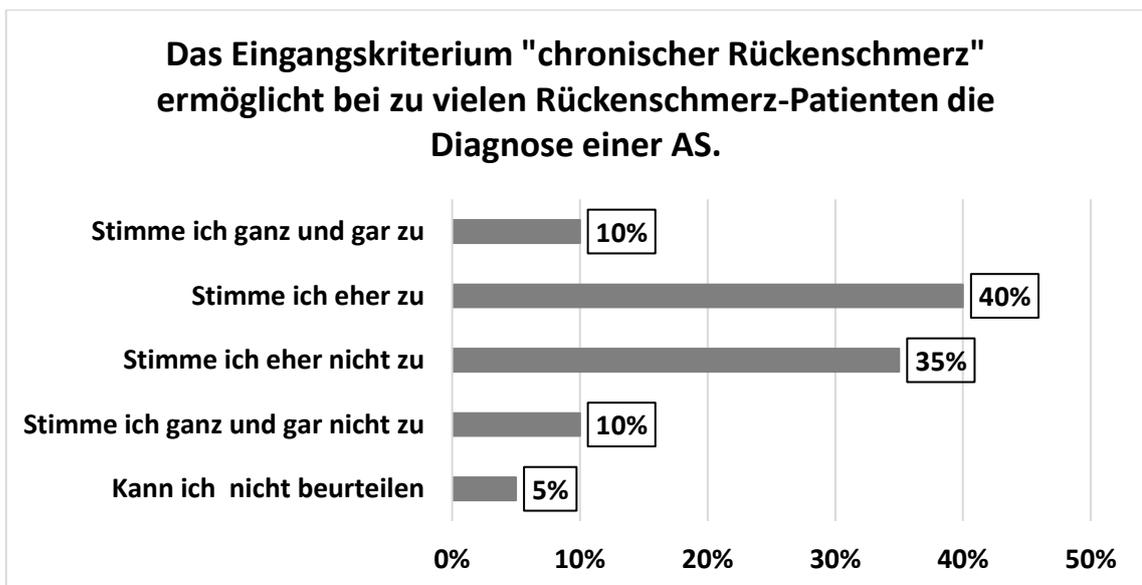


Abbildung 8: Das Eingangskriterium „chronischer Rückenschmerz“

Die Frage, ob die ASAS-Kriterien eine ausreichende Trennschärfe zwischen Patienten mit „nr-AS“ und unspezifischem Rückenschmerz besitzen, stimmten 69 Rheumatologen eher zu, nur 2 Rheumatologen stimmten ganz und gar zu.

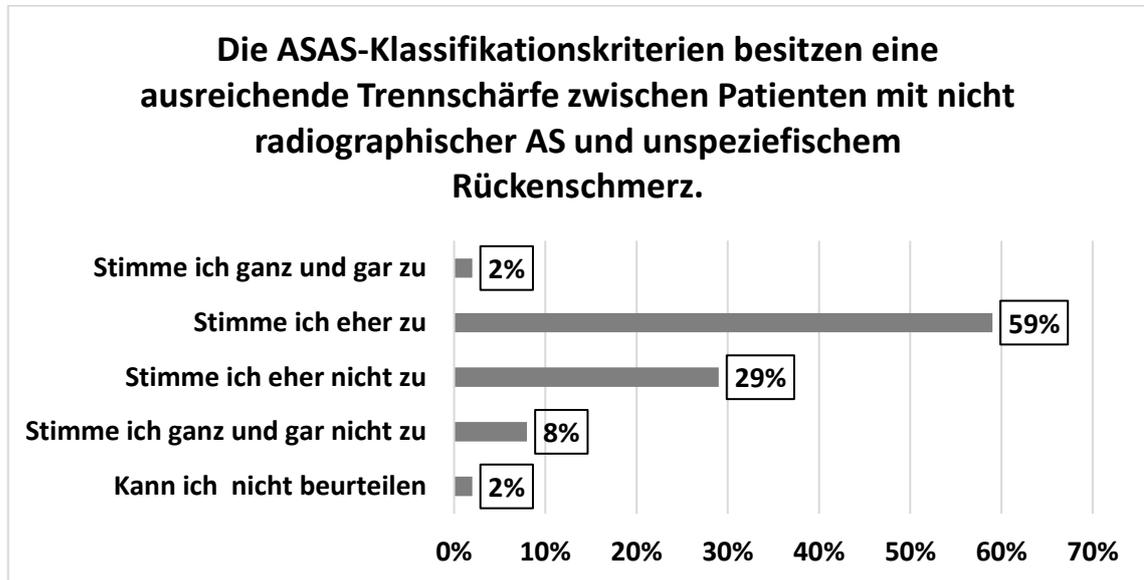


Abbildung 9: Die KK besitzen ausreichend Trennschärfe zwischen Patienten mit nr-AS und Rückenschmerz

4.2.3 Akzeptanz und Anwendung der „nicht radiographischen AS“ in der Praxis

91 der befragten Rheumatologen und somit die deutliche Mehrheit, wenden die Unterscheidung „rad-AS“ und „nr-AS“ in der Praxis an.

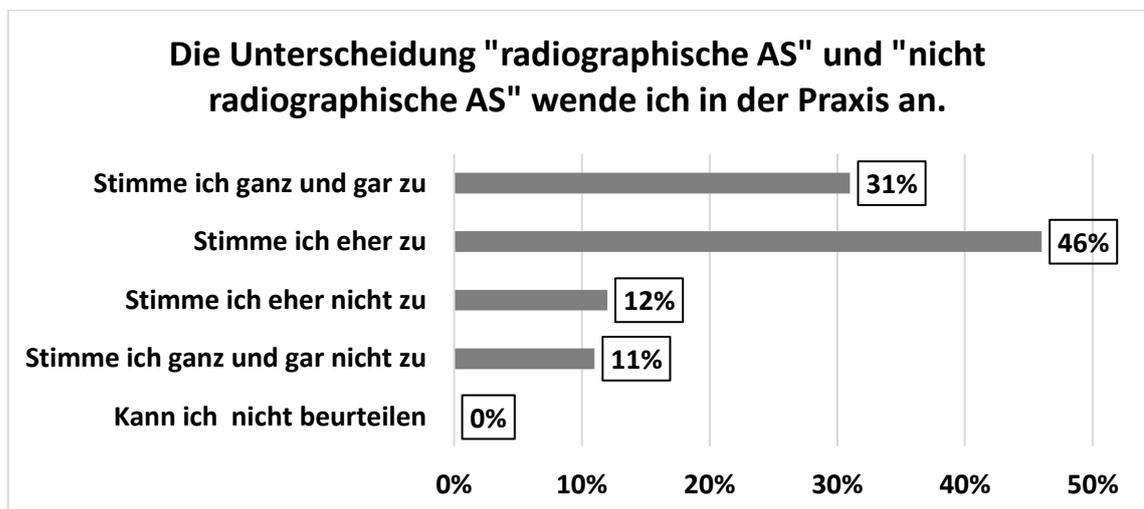


Abbildung 10: Die Unterscheidung „rad-AS“ und „nr-AS“ wende ich in der Praxis an

Die Aussage, dass sich Patienten mit „nr-AS“ von Patienten mit „rad-AS“ in Bezug auf Ihre klinischen Zeichen, den Schweregrad und die Lebens Einschränkung unterscheiden, bejahten 61 Rheumatologen (52%), 54 (46%) verneinten diese und 2 (2%) konnten diese Aussage nicht beurteilen.

Die meisten Rheumatologen, 77 (66%) sahen die „nr-AS“ als ein Frühstadium der „rad-AS“ an, 33 (28%) sahen dies nicht so und 7 (6%) konnten diese Aussage nicht beurteilen.

76 Rheumatologen (65%) stimmten der Aussage zu, dass die Gefahr besteht Patienten mit „nr-AS“ mit TNF-Inhibitoren zu behandeln, bei denen sich diese Diagnose im Verlauf nicht bestätigt. Hingegen 38 Rheumatologen (32%) sahen diese Gefahr nicht und 3 (3%) konnten dies nicht beantworten.

Folgende Abbildung erfasst die Frage, wie Rheumatologen mit Patienten in der Therapieentscheidung umgehen, wenn keinerlei bildgebende Hinweise vorliegen.

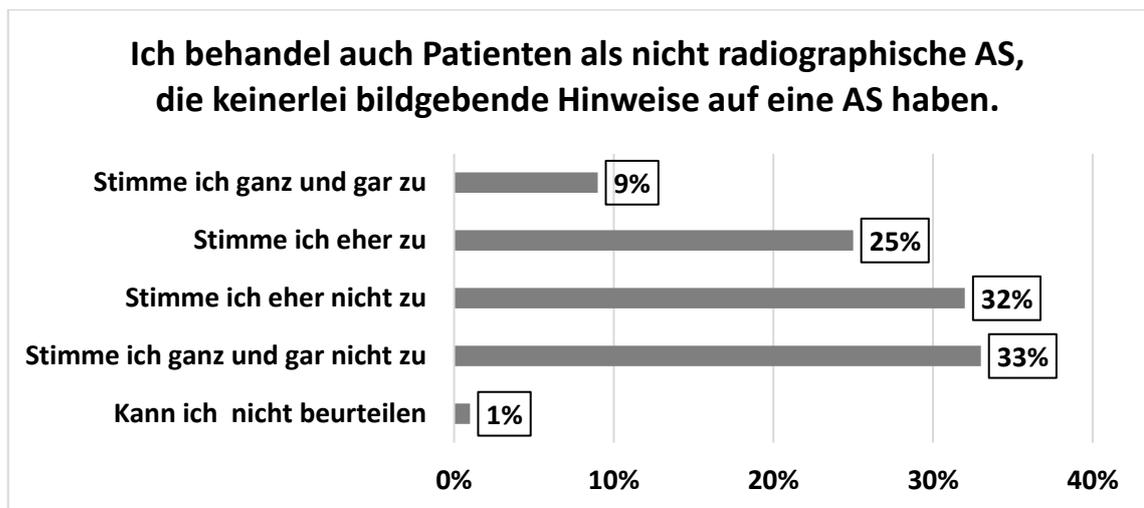


Abbildung 11: Ich behandle auch Patienten als „nr-AS“ die keinerlei bildgebenden Hinweise auf eine AS haben

94 Rheumatologen stimmten der Aussage zu, dass es einen signifikanten Anteil von „nr-AS Patienten“ gibt, die im Verlauf keine Veränderungen im konventionellen Röntgenbild entwickeln.

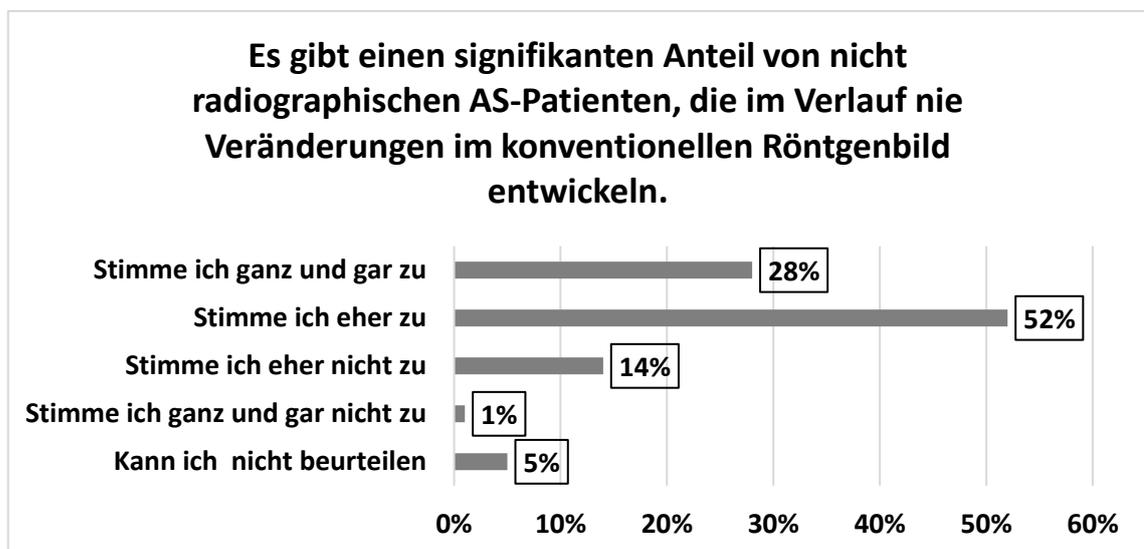


Abbildung 12: Anteil von „nr-AS-Patienten“, die im Verlauf keine Veränderungen im Röntgenbild

Bei der MRT-Diagnostik einer Sakroiliitis gaben 72 Personen (67%) an die MRT-Bilder selbst zu beurteilen, 32 Personen (29%), dass die MRT-Bilder von anderen Kollegen beurteilt werden und 4 (4%) konnten dies nicht beantworten. Die Mehrheit stimmte der Aussage nicht zu, dass die Befundung der Sakroiliitis im MRT durch den Radiologen nach validierten Standards erfolgt.

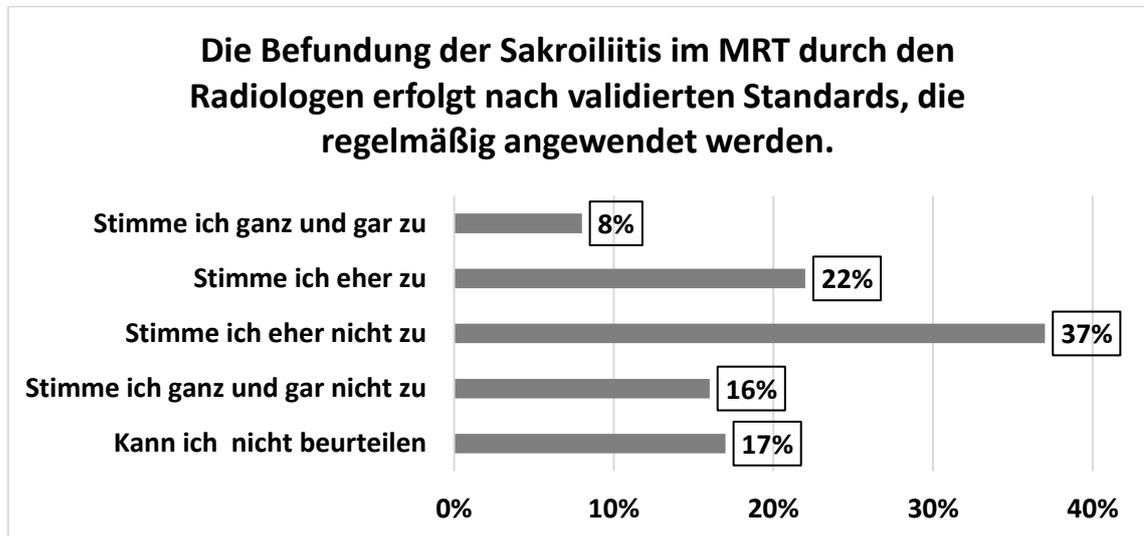


Abbildung 13: Die Befundung der Sakroiliitis im MRT durch den Radiologen erfolgt nach validierten Standards

4.2.4 Therapiefolgen, die sich durch die neuen Kriterien ergeben.

Der Aussage, dass die ASAS-KK eine frühere Erkennung und damit einen früheren Beginn der AS ermöglichen, stimmte die deutliche Mehrheit (91%) zu. Nur 9% stimmten „eher nicht zu“ und niemand stimmte „ganz und gar nicht „zu. Nur etwa die Hälfte der Rheumatologen behandelte jetzt auch Patienten, die früher keine Basistherapie erhalten hätten.

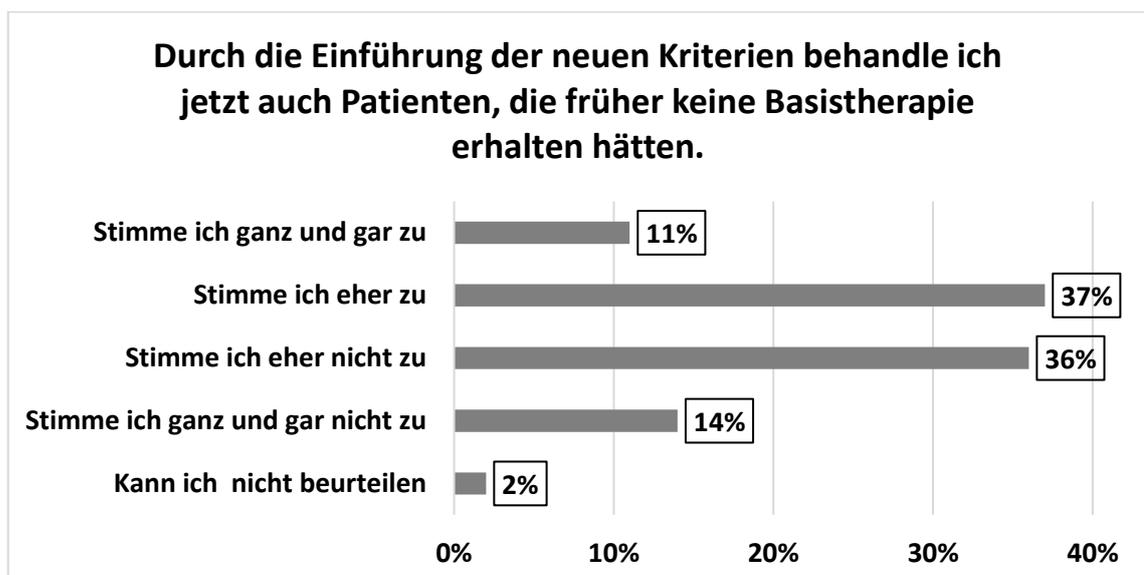


Abbildung 14: Ich behandle jetzt auch Patienten durch die neuen KK, die früher keine Basistherapie erhalten hätten

Der Anteil der Patienten, die mit Biologika behandelt werden, ist bei 68 der Rheumatologen (58%) größer geworden, bei 45 (38%) gleichgeblieben und 5 (4%) konnten diese Frage nicht beurteilen. Für die Indikationsstellung zur Biologikatherapie richteten sich nur 39 Rheumatologen (33%) nach dem Grad der Sakroiliitis im MRT, 75 (65%) handeln nicht danach und 2 (2%) beurteilten diese Frage nicht.

Auf die Frage, ob Patienten mit „nr-AS“ genauso mit TNF-Inhibitoren behandelt werden sollten wie Patienten mit „rad-AS“, antworteten die Rheumatologen wie folgt.

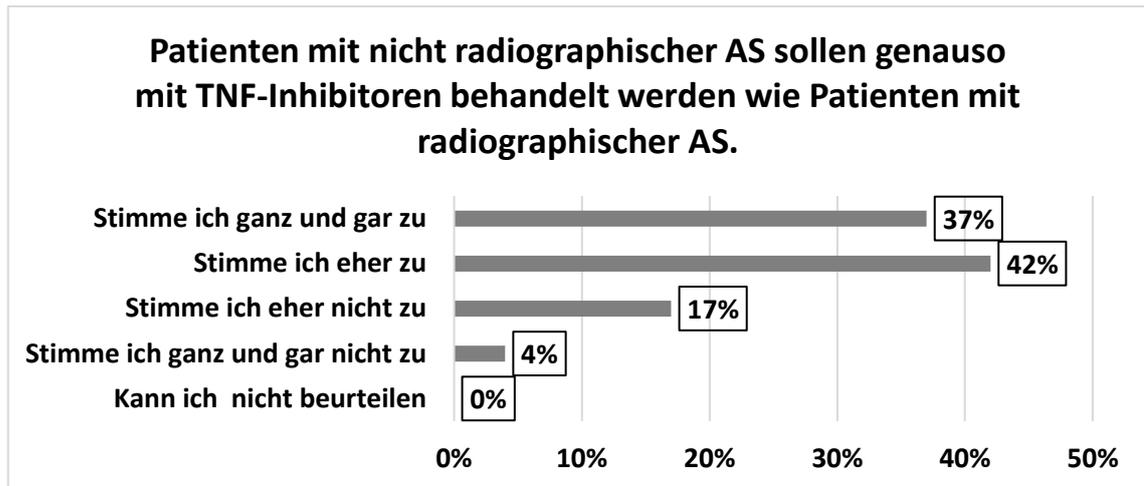


Abbildung 15: Patienten mit nr-AS sollten genauso mit TNF Inhibitoren behandelt werden wie Patienten mit rad-AS

Die Indikation für eine TNF-Blocker Therapie bei AS Patienten ist von verschiedenen Parametern wie zum Beispiel radiographischen Zeichen, CRP- Erhöhung und einer HLA B27 Positivität, abhängig. Einen Überblick, wie die Rheumatologen bei bestimmten Fragestellungen mit Einsatz von TNF-alpha Blockern verfahren, gibt die folgende Abbildung.

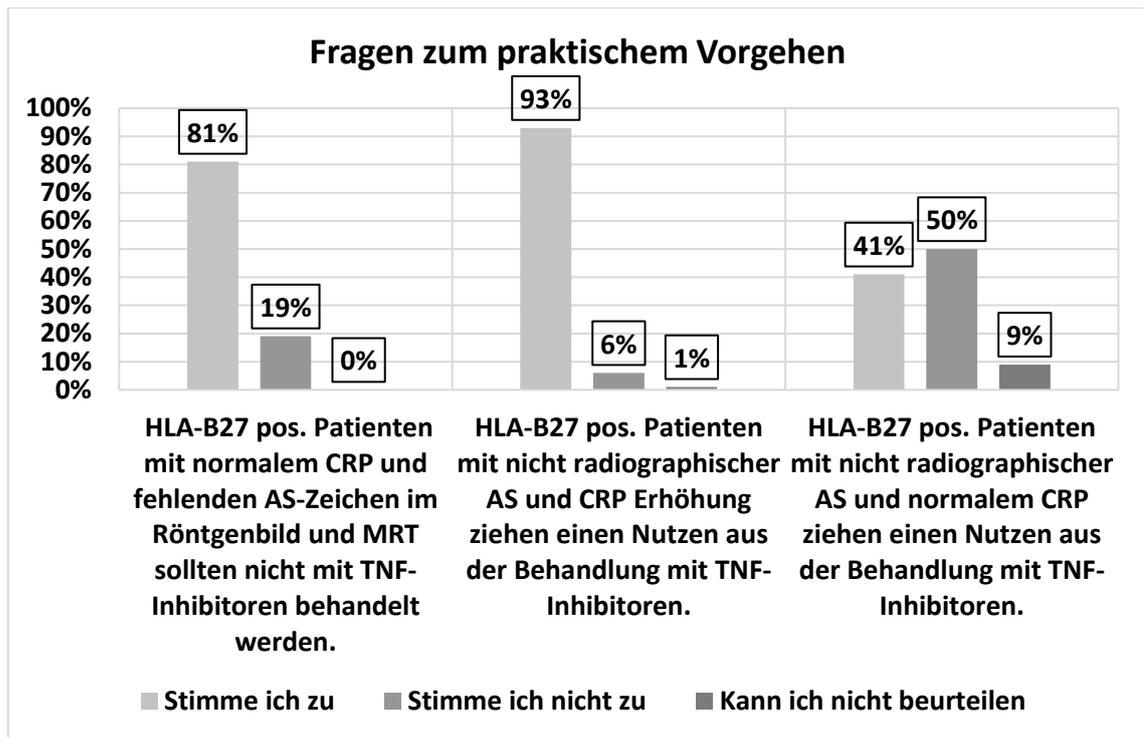


Abbildung 16: Fragen zum praktischen Vorgehen bei bestimmten Fragestellungen

4.2.5 Parameter der Klassifikationskriterien

Es hielten 32 Rheumatologen (28%) für sinnvoll, dass alle Parameter in den KK die gleiche Wichtung haben, 74 Personen (64%) halten dies nicht für richtig, 10 (8%) konnten die Frage nicht beurteilen.

Der entzündliche Rückenschmerz wird von den befragten Rheumatologen als wichtigster Parameter in den KK für die Diagnosestellung eingestuft. Die Einstufung der Relevanz der SpA-Parameter ist in Abbildung 17. dargestellt. Nur ein Rheumatologe hatte alle Parameter als gleich wichtig eingestuft.

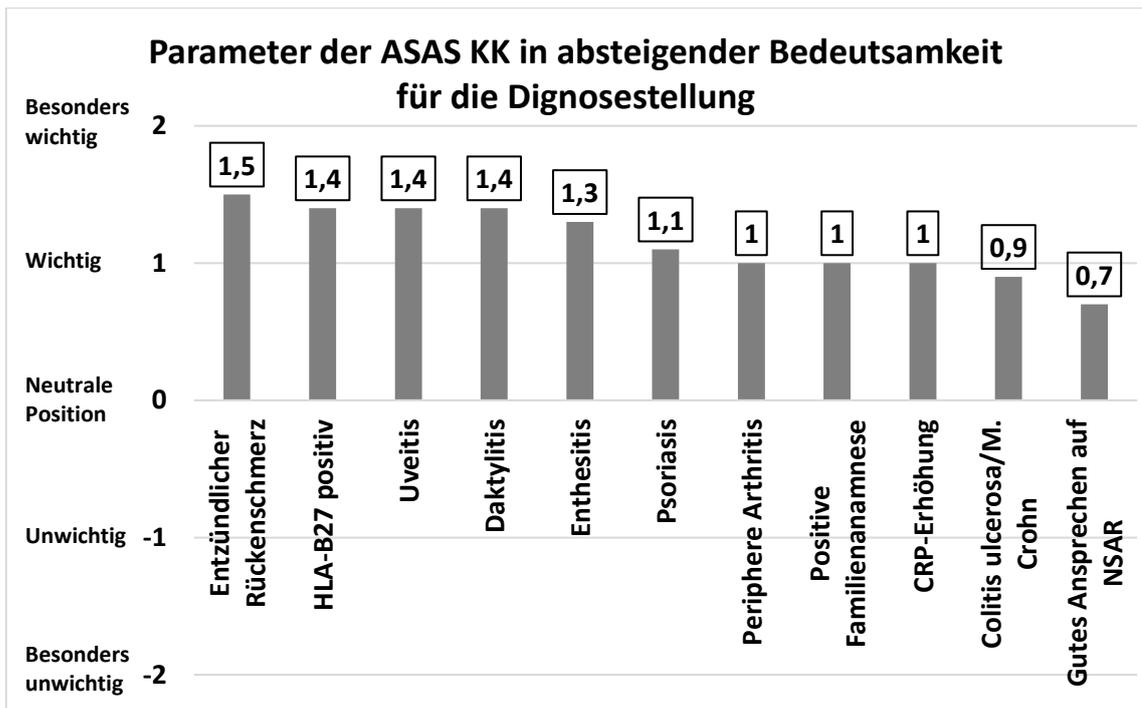


Abbildung 17: Parameter der ASAS KK in absteigender Bedeutsamkeit für die Diagnosestellung

Die Parameter für die RA und den SLE wurden von den Rheumatologen ebenfalls in Bezug auf die Bedeutung für die Diagnosestellung bewertet:

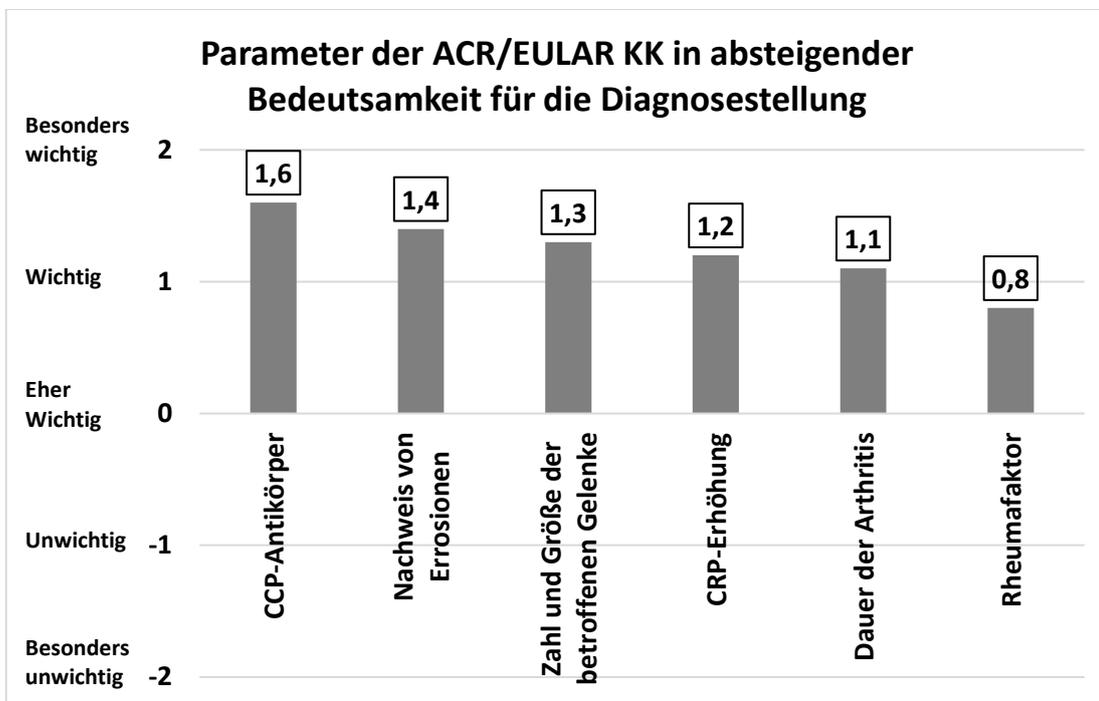


Abbildung 18: Bedeutsamkeit der Parameter aus den KK für die Diagnose RA in absteigender Reihenfolge

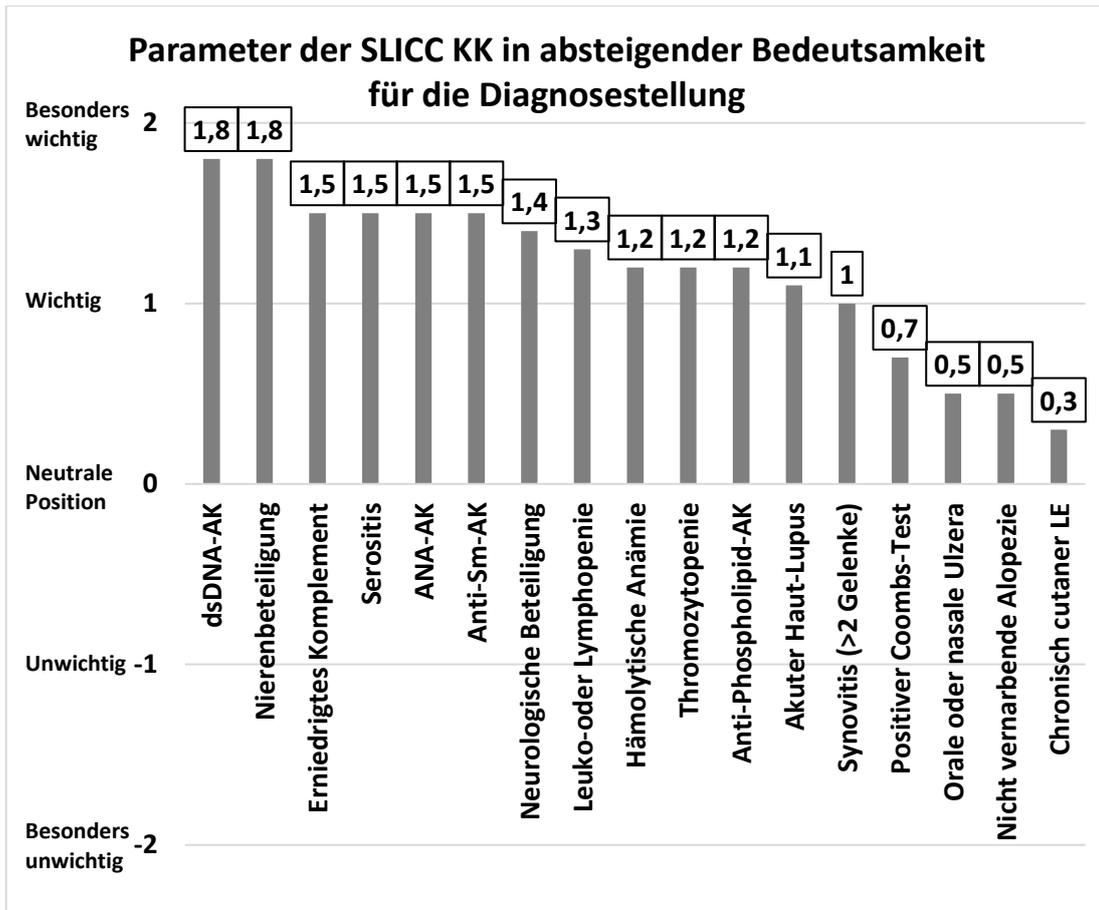


Abbildung 19: Bedeutsamkeit der Parameter der KK für die Diagnosestellung des SLE in absteigender Reihenfolge

4.2.7 Vergleich der ASAS-KK mit den ACR/EULAR-KK der RA und den SLICC-KK des SLE

Die Bekanntheit der ASAS-Kriterien und der ACR/EULAR- KK ist im Vergleich zu den SLICC-Kriterien deutlich höher (Abbildung 20).

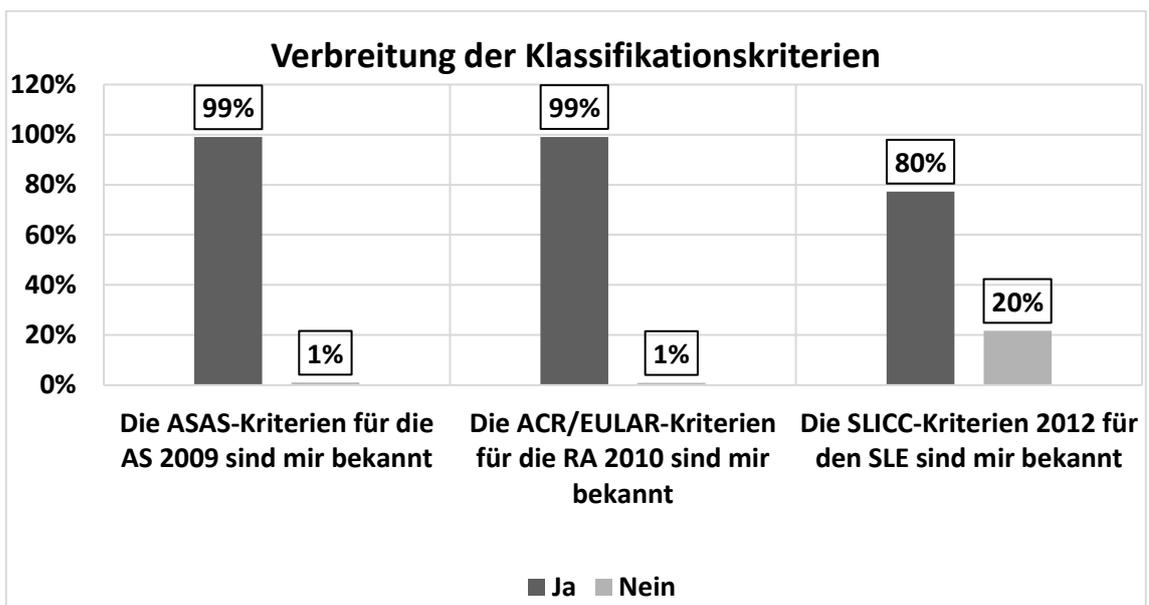


Abbildung 20: Vergleich der Verbreitung von den ASAS-Kriterien, den ACR/EULAR-Kriterien und den SLICC-Kriterien

Proportional am häufigsten werden die ASAS-KK in der Praxis angewandt, gefolgt von den ACR/EULAR-Kriterien der RA, am seltensten finden die SLICC-Kriterien des SLE Anwendung in der Praxis (Abbildung 21).

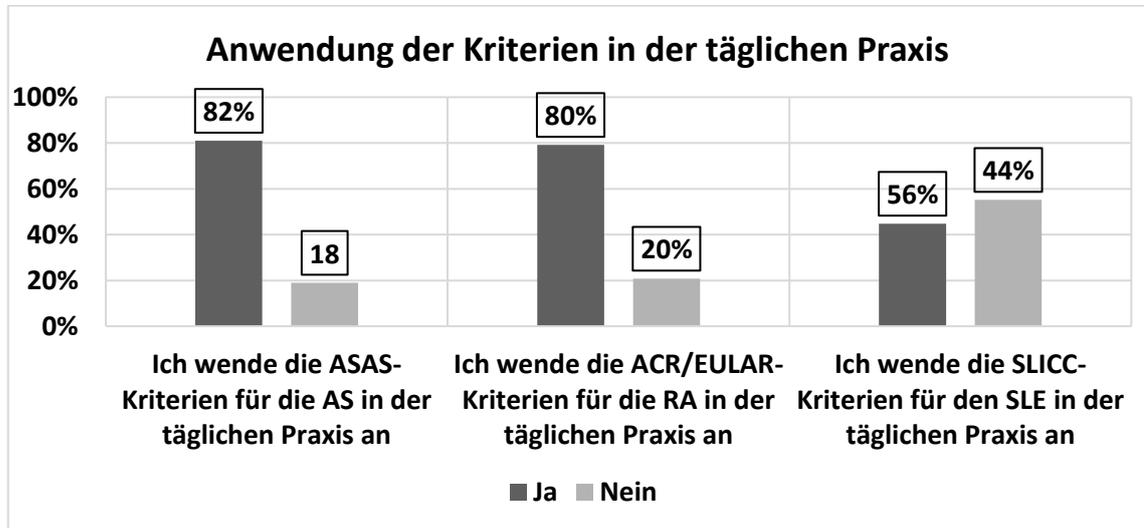


Abbildung 21: Vergleich der Anwendung von den ASAS-Kriterien, den ACR/EULAR-Kriterien und den SLICC-Kriterien

Den größten Einfluss auf die Therapieentscheidung haben die ASAS-KK. Die Einführung der neuen KK der RA hat nur bei ca. der Hälfte der Rheumatologen einen Einfluss auf die Therapie. Den geringsten Einfluss haben die SLICC-Kriterien (Abbildung 22).

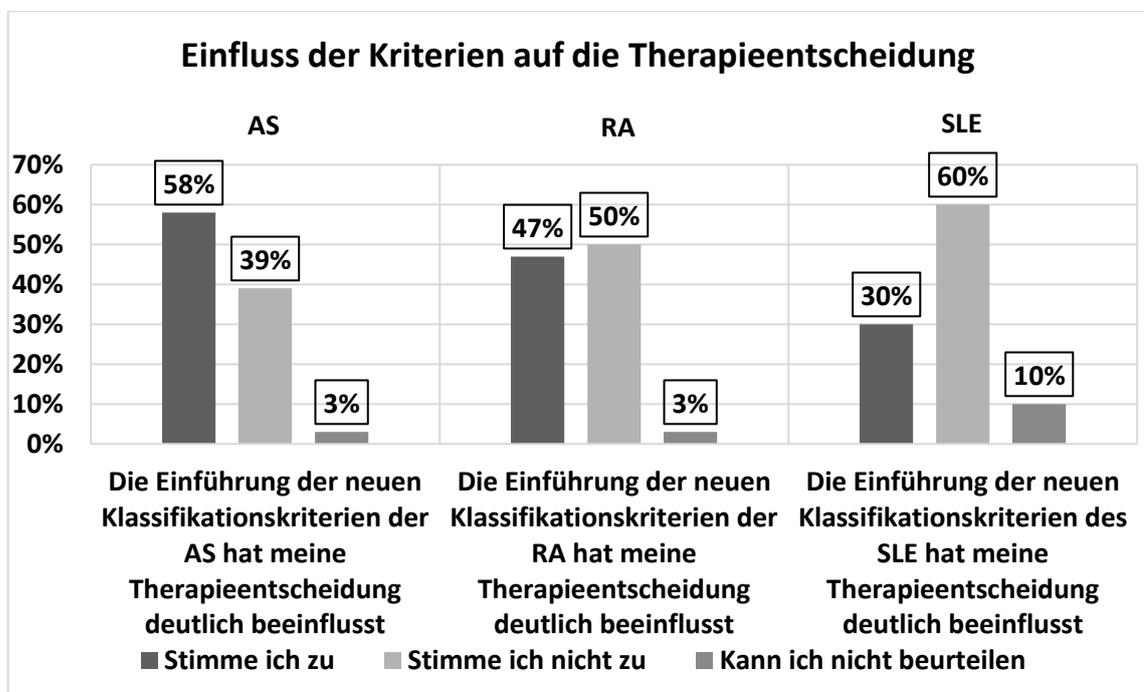


Abbildung 22: Vergleich des Einflusses der ASAS-KK, der ACR/EULAR-KK und der SLICC-KK auf die Therapieentscheidung

Durch die Einführung der neuen KK ist vor allem bei der AS der Anteil der Patienten größer geworden, die eine Biologikatherapie erhalten (Abbildung 23).

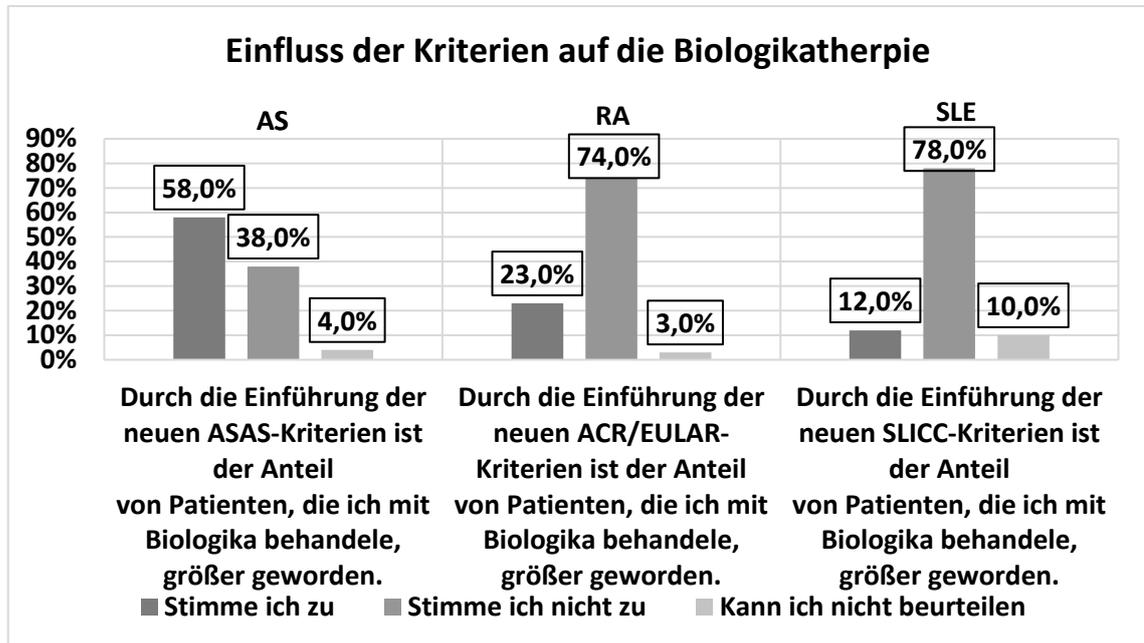


Abbildung 23: Vergleich des Einflusses der ASAS-KK, der ACR/EULAR-KK und der SLICC-KK auf die Biologikatherapie

Die Abgrenzung gegenüber anderen Rheumatischen Erkrankungen ist nach der Einführung der ASAS-Kriterien für die AS laut 73 Rheumatologen einfacher geworden. Einen Überblick darüber gibt die (Abbildung 24).

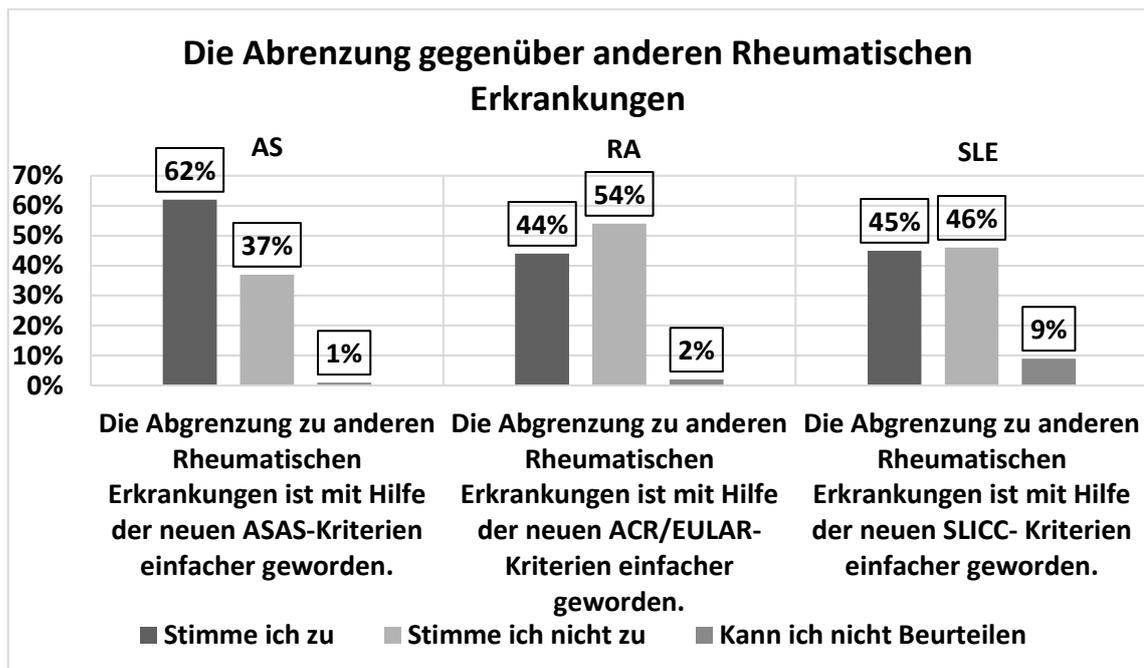


Abbildung 24: Abgrenzung der SpA, RA und des SLE durch die KK gegenüber anderen rheumatischen Erkrankungen

4.2.8 Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Klassifikationskriterien in Deutschland

Das folgende Diagramm zeigt in absteigender Reihenfolge auf, welche Einflussfaktoren auf die Entwicklung von KK laut den deutschen Rheumatologen den größten Einfluss haben.

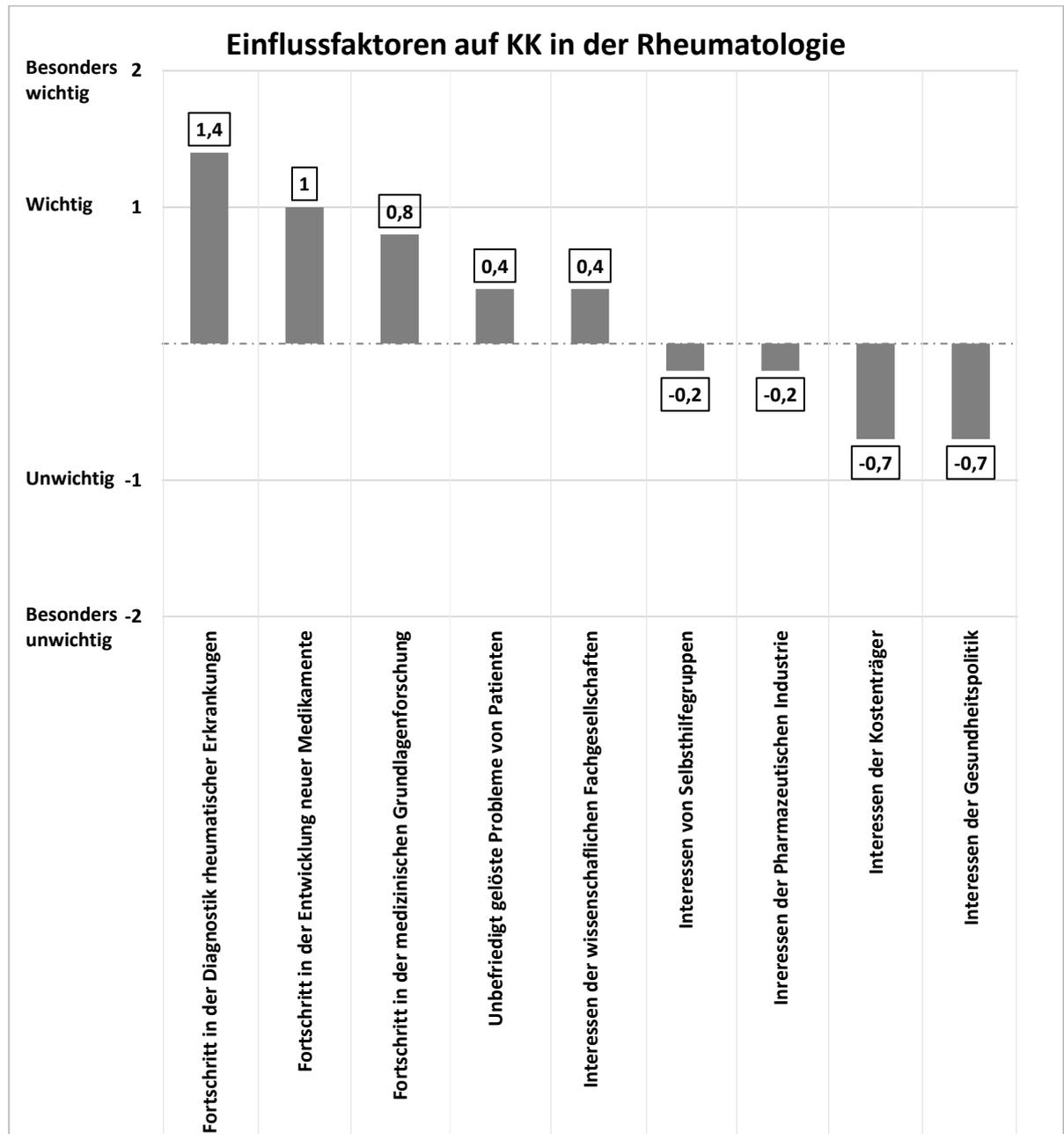


Abbildung 25: Faktoren, die Einfluss auf die KK rheumatischer Erkrankungen haben, in absteigender Reihenfolge

5 Diskussion

Seit Ende des vierten Quartals 2009 bis Ende des vierten Quartals 2012 kam es bei deutschen Hausärzten zu einer Steigerungsrate der Patientenzahl mit SpA um 19,7%. Bei Rheumatologen stiegen im gleichen Zeitraum die Fallzahlen um 30,19% [85]. Die große Zunahme der Patientenzahlen mit SpA, nach dem Zeitpunkt des Inkrafttretens der neuen ASAS-KK, lässt vermuten, dass der Anstieg der Erkrankungszahlen auch durch die erweiterte Definition des Krankheitsbildes verursacht wurde.

Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der Fallzunahme und den neuen Kriterien besteht, ist es notwendig zu überprüfen, inwieweit die ASAS-Kriterien von den deutschen Rheumatologen anerkannt und umgesetzt werden. Ferner gilt es herauszufinden, ob durch die neuen Kriterien auch vermehrt Patienten die Diagnose einer SpA erhalten, die sich im Verlauf nicht bestätigt.

Ziel dieser Arbeit war es anhand eines Fragebogens die Verankerung und Akzeptanz der ASAS-Kriterien bei deutschen Rheumatologen zu erfassen. Hierfür wurden deutschlandweit Rheumatologen Fragebögen zur Verbreitung, Anwendung und Interpretation der ASAS-Kriterien vorgelegt.

Insgesamt wurden 119 von ca. 1000 in Deutschland tätigen Rheumatologen befragt. Es liegt somit eine repräsentative Stichprobe vor. Eine vorrausgehende Prüfung der Validität des Fragebogens konnte nicht erfolgen. Um die erhobenen SpA-Daten mit anderen rheumatischen Erkrankungen vergleichen zu können, wurden auch Fragen zur RA und zum SLE gestellt. Dies sollte zusätzlich verhindern, dass die Befragten bei der Beantwortung von der Intention der Arbeit zu sehr beeinflusst werden.

5.1 Verbreitung und Akzeptanz der Kriterien

Die Mehrheit der deutschen Rheumatologen sieht die neuen KK der AS, der RA und des SLE als einen Fortschritt gegenüber den alten Kriterien an. 99% der Rheumatologen in Deutschland kennen die ASAS-Kriterien und 82% wenden diese an. Die KK sind nahezu allen Rheumatologen bekannt. 18% von ihnen wenden die Kriterien jedoch in ihrer täglichen Praxis nicht an, obwohl sie ihnen bekannt sind. Dies könnte an einer mangelnden Akzeptanz der Kriterien liegen, oder diese Rheumatologen wenden generell keine KK zur Diagnosefindung an, da diese primär als KK für klinischen Studien gedacht sind. Die ACR/EULAR-KK für die RA kennen ebenfalls 99% der befragten Rheumatologen und 80% wenden sie an. Im Vergleich zu den ASAS- und ACR/EULAR-Kriterien, die bei der Umfrage sehr ähnliche Ergebnisse erzielten, sind die SLICC-Kriterien des SLE nur 80% der Rheumatologen bekannt. 56% der befragten deutschen Rheumatologen

wenden sie in der täglichen Praxis an. Die Ergebnisse zu den SLICC-Kriterien weisen möglicherweise auf ein Kommunikationsdefizit bei der Bekanntmachung der Kriterien und/oder auf eine mangelnde Akzeptanz hin. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zur Verbesserung der Spezifität bzw. Sensitivität der neuen SLICC-KK im Vergleich zu den alten EULAR KK [79]. Es ist zu berücksichtigen, dass die SLICC-Kriterien einen deutlich größeren Umfang als die Kriterien für die SpA bzw. RA haben und daher weniger praxistauglich sind. Dass nur 80% der Rheumatologen die Kriterien kennen, könnte auch durch die geringere Patientenzahl von an SLE Erkrankten in durchschnittlichen Krankenhäusern und rheumatologischen Praxen erklärt werden.

Die Schmerzen werden zu Beginn der AS hauptsächlich durch die Entzündung, im späteren Verlauf durch strukturelle Veränderungen verursacht [86]. Während der Entzündungsphase ist zumeist das CRP erhöht und der Entzündungsprozess im MRT besser sichtbar [87]. Eine Therapiestudie mit TNF-Blockern bei Patienten mit definitiver AS von M.Rudwaleit et al. zeigt, dass ein früher Beginn der Therapie entscheidend für das Outcome ist [88]. Neben kürzerer Erkrankungsdauer sind zudem ein hoher CRP Spiegel und ein positiver MRT-Befund ein Prädiktor für ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie [88]. Die bis hierhin erwähnten Aspekte zeigen auf, wie wichtig eine frühe Diagnosestellung ist. Dies konnte in mehreren Studien auch für die RA bewiesen werden [89,90]. Die ASAS-Kriterien ermöglichen nach Meinung von 91% der befragten Rheumatologen eine frühere Diagnosestellung und führen somit zu einem früheren Therapiebeginn. In Bezug auf die ACR/EULAR-Kriterien der RA stimmten dieser Aussage 82% der Befragten zu. In der Literatur finden sich hierzu verschiedene Studien:

Eine Arbeit von Sørensen et al. zeigt, dass es 2011 durchschnittlich 3-4 Monate dauerte bis die Diagnose einer AS gestellt wurde. 2000 betrug die durchschnittliche Zeit 66 Monate [91]. Dies zeigt eine deutliche Verbesserung der Früherkennung auf. Nach Meinung von Sieper et al. ist die Neueinführung der ASAS-Kriterien ein wichtiger Schritt für eine noch frühere Diagnosestellung [92].

In einer Studie, die die alten RA Kriterien mit den neuen ACR/EULAR-Kriterien vergleicht, belegten Cader et al., dass durch die neuen Kriterien eine schnellere Diagnosestellung möglich ist [93].

Für den SLE gibt es bis zum heutigen Standpunkt kaum Studien, die sich mit den Fragen beschäftigen, ob ein früher Therapiebeginn wichtig für das Outcome ist und ob die neuen Kriterien die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzen. In unserer Umfrage stimmten 59% der Aussage zu, dass durch die neuen Kriterien eine frühere Diagnosestellung möglich ist und somit auch ein früherer Therapiebeginn. Dies ist offenbar eher auf persönliche Meinungen als auf konkrete Evidenz zurückzuführen.

5.2 Evaluation des Eingangskriteriums „Chronischer Rückenschmerz“

Eine Rückenschmerzstudie des Jahres 2003/2006 von Schmidt et al. zeigt eine Punktprävalenz von 37,1%, eine Einjahresprävalenz von 67% und eine Lebenszeitprävalenz von 85,5% für Rückenschmerzen bei Erwachsenen in Deutschland [94]. Für den chronischen Rückenschmerz liegt die 12-Monatsprävalenz bei 16% (Männer) bzw. 22% (Frauen) und die Lebenszeitprävalenz bei 24% (Männer) und 30% (Frauen) [95].

Ein typisches Erstsymptom der AS ist der Rückenschmerz [96]. Er ist bei 70% aller AS-Patienten vorhanden [97]. Der Aussage, dass die Trennschärfe der neuen Kriterien zwischen Patienten mit nr-AS und Patienten mit chronischem Rückenschmerz ausreicht, stimmen 61% der Befragten zu, fast ausschließlich jedoch mit dem schwächeren Grad der Zustimmung. Braun et. al. stellten fest, dass nur 5% aller Patienten mit Rückenschmerz eine SpA haben [5]. Daher könnte es sinnvoll sein, den Rückenschmerz als Eingangskriterium für die KK noch genauer zu definieren, um ihn besser vom chronischen Rückenschmerz anderer Ursache abgrenzen zu können oder ihm eine weniger starke Gewichtung zukommen zu lassen. Denn bei Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes, steigt die Wahrscheinlichkeit an einer SpA erkrankt zu sein von 5% auf 14% und verdreifacht sich somit [98]. Die Sensitivität für das Kriterium entzündlicher Rückenschmerz liegt allerdings höchstens bei 75% und die Spezifität bei 76% [96]. Dies bedeutet, dass 75% aller an SpA Erkrankten korrekterweise als „krank“ und 76% der nicht an SpA erkrankten Patienten als „nicht erkrankt“ erkannt werden. Im Umkehrschluss werden 25% der SpA-Erkrankten durch das Kriterium entzündlicher Rückenschmerz nicht erkannt und 24% fälschlicherweise als SpA-erkrankt eingestuft.

Eine Studie von Roussou et al. untersucht die Koexistenz von entzündlichen Rückenschmerzen bei Patienten mit Fibromyalgie Merkmalen und bei Patienten mit SpA. 60 Personen von 61 erfüllten die Kriterien des inflammatorischen Rückenschmerzes. 76,6 % waren zu Beginn der Schmerzen unter 40 Jahre alt, 87,2% litten schon länger als 3 Monate an Rückenschmerzen, 91,5% berichteten von einer Morgensteifigkeit und 60% von einer Besserung der Schmerzen bei Bewegung. Die Mehrheit erfüllte also die typischen Anzeichen von Rückenschmerzen bei Patienten mit SpA. Von den 60 Personen erfüllten aber auch 30% die klinischen Fibromyalgie-Kriterien (mindestens 11 von 18 Tender Points) [99]. Die Ergebnisse der Studie von Roussou et al. lassen die Schlussfolgerung zu, dass das Kriterium inflammatorischer Rückenschmerz allein keine ausreichende Spezifität für die SpA aufweist. Dies betont die Notwendigkeit sowohl den chronischen, als auch den entzündlichen Rückenschmerz immer in den Kontext des klinischen Bildes einzuordnen.

In unserer Umfrage sehen 50% der Rheumatologen den chronischen Rückenschmerz als Eingangskriterium kritisch, da er bei zu vielen Rückenschmerzpatienten die Diagnose einer AS

ermöglicht und geben dem entzündlichen Rückenschmerz eine hohe Wichtung im Vergleich zu anderen Parametern (Siehe Kap. 5.5., S. 54).

5.2.1 Beurteilung der Bildgebung

Der überwiegende Teil der Rheumatologen (67%) gibt an, die MRT-Bilder selbst zu beurteilen. Daher stellt sich sowohl die Frage, inwieweit Nicht-Radiologen qualifiziert sind, MRT-Bilder zu befunden, als auch nach der Expertise von Radiologen, die mit den Spezifika der SpA nicht vertraut sind.

Van den Berg et al. überprüften in einer Studie die Kongruenz bei der Beurteilung von Patientenbildern (MRT), bei denen ein Verdacht auf eine SpA vorliegt. Drei auf rheumatische Erkrankungen spezialisierte Radiologen stimmten bei der Befundung weitestgehend überein. Es bestanden große Unterschiede zwischen den auf rheumatische Erkrankungen spezialisierten Radiologen und der aus Rheumatologen und allgemeinen Radiologen bestehenden Vergleichsgruppe. Die Rheumatologen und allgemeinen Radiologen diagnostizierten bei 76 von 186 Patienten (41,5%) eine einseitige Sakroiliitis und bei 32 von 108 Patienten (29,4%) eine beidseitige Sakroiliitis, bei denen nach Meinung der spezialisierten Radiologen keine Sakroiliitis in der Bildgebung zu sehen war. Bei 38 von 505 Patienten (7,5%) und 68 von 579 Patienten (11,7%) wurden von den Spezialisten als Sakroiliitis-positiv eingestuft, bei denen wiederum die Rheumatologen und allgemeinen Radiologen keine Sakroiliitis im MRT fanden. In der angeführten Studie zeigt sich also die Tendenz, dass Rheumatologen und allgemeine Radiologen deutlich mehr Patienten falsch positiv als falsch negativ einstufen und somit die Bedeutung des MRT überbewerten könnten [100].

17% der befragten Rheumatologen in unserer Umfrage geben an, nicht zu wissen, ob die Befundung der Sakroiliitis im MRT durch den Radiologen nach derartigen Standards erfolgt. Nur 30% der Befragten gehen von validierten Standards bei der Befundung aus und 53% nicht.

Die Daten aus der Studie von Berg et al. und aus unserer Umfrage zeigen, dass derartige Standards zur Beurteilung der MRT-Bilder nötig sind. Hierzu wurden die EULAR-Empfehlungen von 2015 entwickelt, in denen unter anderem angeführt wird auf welche Läsionen im MRT bei der Beurteilung vom Sakroiliakalgelenk zu achten sind (Knochenmarködeme, Knochenerosion, Knochenneubildung, Sklerose und Fettinfiltration) [101]. Ein positiver MRT Befund für eine aktive Entzündung des Sakroiliakalgelenks im MRT liegt nach Definition der ASAS/OMERACT Gruppe vor, wenn ein Knochenmarködem vorhanden ist [35]. Ein solches Knochenmarködem kann aber auch durch degenerative Erkrankungen oder Traumata entstehen [102]. Eine Studie von Weber et al. zeigt, dass auch bei 6,8% aller gesunden Studien-Teilnehmer und bei 23,1% aller Teilnehmer mit unspezifischen Rückenschmerzen ein Knochenmarködem im MRT zu sehen ist [103]. Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass nach Definition der ASAS/OMERACT Gruppe

ein für die SpA positives MRT nur vorliegt, wenn die typischen Entzündungszeichen an ≥ 3 Stellen der Wirbelsäule auftreten. Die Trennschärfe zwischen einem für die SpA positivem MRT Befund und für die SpA negativen MRT Befund wird also maßgeblich durch die Anzahl der Läsionen bzw. Erosionen bestimmt [33].

Eine andere Studie von Moltó et al. zeigt, dass viele nr-SpA Patienten, die nicht die Definition „positive Bildgebung“ erfüllen, trotzdem andere Veränderungen in der Bildgebung aufweisen. Hierzu zählen unter anderem Entzündungszeichen und Zeichen struktureller Schädigungen [104]. Da diese aber nach Meinung der ASAS/OMERACT Gruppe nicht die Definition „positive Bildgebung“ erfüllen erhalten sie nicht die Diagnose rad-AS.

Die angeführten Studien zeigen auf, dass die Definition „positives MRT“ nach der ASAS/OMERACT Gruppe präzisiert werden sollte.

5.3 Verankerung und Akzeptanz der nicht-radiographischen SpA

Ein zentrales Anliegen der Arbeit ist es herauszufinden, wie die Rheumatologen mit der neu eingeführten nr-AS in der Praxis umgehen. Auf der einen Seite geben 77% der Rheumatologen an die Unterscheidung rad- und nr-AS anzuwenden. Auf der anderen Seite werden nr-AS Patienten von 65% der befragten Rheumatologen nicht behandelt, wenn sie keinerlei bildgebende Hinweise auf eine AS haben. Gemäß der KK müssen die Patienten mit nr-AS nicht zwingend Hinweise auf eine AS im MRT haben und können bei Erfüllung der anderen Kriterien trotzdem eine Therapie, sogar eine Biologikabehandlung, erhalten [10]. Es zeigt sich also, dass die Mehrheit der Rheumatologen die Kriterien zur nr-AS anerkennt und anwendet. Allerdings differenzieren sie offenbar in der Therapieentscheidung zwischen Patienten mit nr-AS und Patienten mit rad-AS.

Darauf weisen auch die folgenden Aussagen hin:

41% der Rheumatologen stimmten der Frage zu, dass HLA-B27-positive Patienten mit nr-AS und normalem CRP einen Nutzen aus der Therapie mit TNF-Inhibitoren ziehen. Der Frage, ob HLA-B27-positive Patienten mit normalem CRP und fehlenden AS-Zeichen im Röntgenbild und MRT nicht mit TNF-Blockern behandelt werden sollten, stimmten 81% zu und 19% stimmten dagegen. Es gilt herauszufinden, warum 41% die HLA-B27-positiven, CRP-negativen nr-AS-Patienten mit TNF-Blockern behandeln und Patienten, die keinerlei Hinweise in der Bildgebung haben, von nur 19% behandelt werden.

Hierbei ist es wichtig festzustellen, dass die Diagnose einer nr-SpA nicht automatisch eine Indikation für Biologika ist, da auch andere Therapiemöglichkeiten (z.B. NSAR) vor allem zum Beginn der Erkrankung bestehen [105].

Die Meinung der befragten Rheumatologen deckt sich mit den Angaben in der Literatur. So zeigt zum Beispiel die Studie von Sieper et al., dass ein zu Beginn erhöhter CRP-Level und ein höherer Grad an Veränderungen im MRT des ISG mit einer besseren Antwortrate auf eine Behandlung über 12 Woche mit Adalimumab assoziiert sind [106]. Eine andere Studie von Vidal dokumentiert, dass Patienten mit nr-SpA ohne erhöhtes CRP oder radiologische Sakroiliitis deutlich seltener von einer Therapie mit TNF-Inhibitoren profitieren [107].

Bei HLA-B27-positiven Patienten mit nr-AS, die einen erhöhten CRP-Wert aufweisen, sind 93% der befragten Rheumatologen der Meinung, dass diese einen Nutzen aus der Therapie mit TNF-Inhibitoren ziehen. Der CRP-Wert nimmt somit einen wichtigen Stellenwert bei der Indikationsstellung zur Therapie ein (siehe Abbildung 18 im Ergebnissteil). Nachweislich ist das Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blockern bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten höher als bei Patienten mit normalen Werten [108]. Eine Studie von Benhamou et al. legt dar, dass die Höhe des CRP-Wertes nur schwach mit der Krankheitsaktivität korreliert [109]. Poddubnyy et al. beweisen mit Ihren Ergebnissen eine höhere Korrelation zwischen einem hochsensitiven-CRP-Wert und der Krankheitsaktivität im Vergleich zum CRP [110]. Es ist zu beachten, dass Patienten mit nr-AS insgesamt niedrigere CRP- und BSG-Werte haben als Patienten mit rad-AS [111] und dass eine eventuelle vorherige medikamentöse Therapie mit NSAR auch zu einer Senkung des CRP führen kann [108].

Die nr-AS und die rad-AS werden als ein und dieselbe Krankheit in verschiedenen Phasen angesehen [92]. Auch in unserer Umfrage bestätigen ca. 66% der Rheumatologen diese Aussage. Trotzdem ist die Mehrheit der Befragten der Meinung, dass ein signifikanter Anteil von Patienten mit nr-AS nie eine Veränderung im Röntgenbild entwickelt. Diese Meinung deckt sich mit einer Studie von Poddubnyy et al., da nur 10-20% der nr-AS Patienten in der Studie in den nächsten zwei Jahren eine rad-AS entwickeln [112].

Verschiedene Studien setzten sich mit der Dynamik der radiographischen Veränderungen bei Patienten mit SpA auseinander und untersuchen mögliche Einflussfaktoren.

In einer Studie von Haroon et al. wurde gezeigt, dass die Behandlung mit TNF-Inhibitoren die radiologische Progression verringert [113]. Pedro Machado setzt sich in seinem Artikel über TNF-Inhibitoren und Knochenneubildung bei SpA Patienten unter anderem kritisch mit der Studie von Haroon auseinander. Die Auswertung der Bildgebung wurde nur von einer Person durchgeführt, zwischen dem ersten und letzten beurteilten Röntgenbild liegen große Abstände (1,5-9 Jahre), sodass Veränderungen der Therapiestrategie die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Nach Meinung von Machado leistet die Studie von Haroons et al. einen wichtigen Beitrag zur Klärung des Einflusses von TNF-Inhibitoren auf die radiographische Progression, beweist diesen aber nicht [114].

Nicht jeder Patient mit axialer SpA hat das gleiche Risiko für eine radiographische Progression. Die Anzahl der Syndesmophyten zu Beginn der Therapie, ein anfänglich erhöhter CRP-Wert und Rauchen sind positiv mit einer radiologischen Progression assoziiert [115]. In einer anderen Studie konnte der Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und radiographischer Progression bei Patienten mit nr-SpA nachgewiesen werden [112].

52% aller Rheumatologen haben angegeben, es gäbe einen Unterschied in Bezug auf die klinischen Zeichen, den Schweregrad und die Lebenseinschränkung zwischen Patienten mit nr-AS und rad-AS. Unterschiede wurden auch in einer Studie von Rudwaleit et al. gefunden: nr-AS Patienten sind häufiger weiblich, haben eine kürzere Erkrankungsdauer, einen niedrigeren CRP-Wert und leiden seltener an spinaler Immobilität [111]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Patienten mit nr-AS im Durchschnitt jünger sind als Patienten mit rad-AS [116]. Es kann nur vermutet werden, dass diese Unterschiede zumindest zum Teil durch Patienten im nr-SpA-Kollektiv verursacht werden, bei denen sich die Diagnose im Verlauf nicht bestätigt, da Ihre chronischen Rückenschmerzen auf anderen Ursachen beruhen.

5.4 Therapieentscheidungen

Die ASAS-Kriterien von 2009 beeinflussen die Therapieentscheidung von 58% der befragten Rheumatologen deutlich. Die ACR/EULAR-KK der RA von 2010 und die SLICC- Kriterien des SLE von 2012 beeinflussen hingegen die Therapieentscheidung von weniger als der Hälfte der Rheumatologen. Die Anzahl der Patienten mit RA und SLE, die eine Basistherapie erhalten, im Vergleich zu den AS-Patienten ist seit der Einführung der jeweiligen neuen Kriterien geringfügig gestiegen.

Die Mehrheit (65%) der Rheumatologen in der Umfrage sehen die Möglichkeit, dass Patienten mit nr-As, bei denen sich die Diagnose im Verlauf der Erkrankung jedoch nicht bestätigt, mit TNF-Inhibitoren behandelt werden. Siepert et al. zeigen in einer randomisierten Doppelblindstudie, in der sie der einen Hälfte der nr-axAS-Patienten Golimumab und der anderen Hälfte ein Placebo gaben, dass in der Golimumab-Gruppe 56,7% den primären Endpunkt und aus der Placebo gruppe 23% den primären Endpunkt erreichten. Den primären Endpunkt definieren sie als eine 20%ige Verbesserung nach ASAS-20. Diese bedeutet im Umkehrschluss aber auch, dass 43% der nr-axAS Patienten keine 20%ige Verbesserung erzielten [117]. In einer anderen Studie von Rudwaleit et al. zeigten Patienten mit aktiver rad-AS eine Ansprechrate von ca. 50% auf den TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab [118]. Eine Metaanalyse von Corbett et al. weist nach, dass TNF-Blocker bei rad-AS-Patienten einen deutlich ausgeprägteren positiven Effekt in Bezug auf die Verbesserung der Körperfunktionen und der Krankheitsaktivität haben als bei Patienten mit nr-AS [119].

In den Studien von Siepert und Rudwaleit erzielen die Kohorten (nr-AS und rad-AS) in den beiden Studien eine ähnlich hohe Ansprechrate auf TNF-alpha-Inhibitoren. Im Gegensatz dazu steht die oben angeführte Metaanalyse von Corbett. Der Einsatz von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit nr-AS ist in unserer Umfrage nach Meinung von 79% der befragten Rheumatologen gerechtfertigt und nach 21% der Befragten nicht. Eine weitere Studie zeigt einen vergleichbaren Effekt von TNF-Blockern und Placebo bei Patienten mit nr-AS, die einen negativen CRP Level und keinen MRT- Nachweis aufweisen. Sowohl die aufgeführten Studien, als auch unsere Umfrage zeigen die Uneinigkeit zu diesem Thema auf. Hierbei ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass klinische Studien sich meistens vom praktischen Alltag unterscheiden. Die Daten unsere Umfrage geben hingegen näherungsweise die Meinung der Rheumatologen in Ihrem praktischen Alltag wieder.

Bei der Debatte über die Möglichkeit des erweiterten Einsatzes von Biologika seit der Einführung der neuen Kriterien, ist der ökonomische Aspekt zu berücksichtigen. Im Jahr 2016 konnte, wie in den Jahren zuvor, ein Zuwachs bei der Verordnung von Biologika verzeichnet werden. Adalimumab war 2016 mit 905 Millionen Euro netto das umsatzstärkste Arzneimittel in Deutschland [120].

Wünschenswert wäre, angesichts der zum Teil weit auseinandergehenden Meinungen, eine bessere Studienlage und Präzisierung der therapeutischen Leitlinien.

5.5 Evaluation der einzelnen Parameter in den ASAS-Kriterien

Die neuen ASAS-Kriterien bedeuten für die Klassifikation von SpA einen Paradigmenwechsel, da sie nicht mehr von separaten Entitäten der SpA-Familie ausgehen (Psoriasis Arthritis, reaktive Arthritis, Spondylitis ankylosans etc.), sondern alle Facetten unter dem Oberbegriff „SpA“ zusammenfassen.

In unserer Befragung sind wir genauer auf die einzelnen Parameter, die in den KK aufgeführt sind, eingegangen. 28% der Rheumatologen finden es sinnvoll, dass alle Parameter die gleiche Wichtung für die Diagnosestellung haben. Trotzdem hat nur ein Rheumatologe bei der Einzelabfrage alle Kriterien gleich gewichtet.

Als besonders wichtig bewerten die Rheumatologen den positiven Nachweis von HLA-B27, den entzündlichen Rückenschmerz, die Daktylitis und Uveitis (Siehe Abbildung 17).

6-8% in der Allgemeinbevölkerung sind HLA-B27-positiv. In diesem Kollektiv sind mehr als 90% gesund. Von den SpA-Erkrankten sind 66% HLA-B27-positiv [9]. Die Positivität für HLA B27 ist also nicht gleichzusetzen mit der Diagnose SpA, macht diese aber wahrscheinlicher. Das relative

Risiko an einer AS zu erkranken liegt für HLA-B27 positive Menschen im Vergleich zu HLA-B27 negativen Menschen bei 16,02 (Konfidenzintervall 95%) [121].

Im Abschnitt Evaluation des Eingangskriteriums „Chronischer Rückenschmerz“ wurde bereits angeführt, dass chronischer Rückenschmerz ein weit verbreitetes Symptom in Deutschland ist. Jedoch haben nur 5% der Patienten mit Rückenschmerzen eine SpA [9].

Umso wichtiger könnte es sein, bei der Diagnose die Kriterien für einen entzündlichen Rückenschmerz zu erfragen. Der entzündliche Rückenschmerz stellt meist das Erstsymptom bei Erkrankungsbeginn dar [5]. Es ist daher nachzuvollziehen, dass die Mehrheit der Befragten Rheumatologen das Kriterium chronischer Rückenschmerz für ihre Diagnosefindung als sehr wichtig einstufen.

Die höchste Prävalenz weist die Daktylitis bei Patienten mit Psoriasisarthritis auf (65%) [5]. Wie häufig Patienten mit einer SpA an einer Daktylitis erkrankt sind, ist nicht erfasst. Die Sensitivität für die Daktylitis bei SpA ist gering, die Spezifität ist sehr hoch, da sie selten bei anderen rheumatologischen Erkrankungen vorkommt. Die wichtigste Differentialdiagnose der Daktylitis ist ein Trauma, das durch eine gründliche Anamnese aber leicht ausgeschlossen werden kann [5].

Die Prävalenz der Uveitis, die in einer Metaanalyse mit 29.877 Patienten bestimmt wurde, liegt bei 32,7%. Bei Patienten mit einer AS liegt sie mit 33,2% am höchsten [122].

50% aller Patienten mit anteriorer autoimmuner Uveitis erkranken an einer SpA. Zudem konnte eine Korrelation zwischen dem Auftreten von HLA B27 und Uveitis festgestellt werden [123]. Eine Uveitis kommt häufiger bei Patienten mit rad-AS als bei Patienten mit nr-SpA vor [111]. Dies könnte daran liegen, dass die nr-SpA früher erkannt wird und so eine Uveitis verhindert werden kann. Darüber hinaus könnten die oben diskutierten Argumente dafür, dass die nr-AS milder verläuft, seltener HLA B27 positiv ist und einen Prozentsatz von Patienten enthält, bei denen sich die Diagnose im Verlauf nicht bestätigt, zu dieser Diskrepanz beitragen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die anteriore autoimmune Uveitis eine relativ geringe Prävalenz aufweist, aber die Spezifität mit 98% sehr hoch ist [124].

Die Enthesitis, die Psoriasis und die periphere Arthritis stufen die Rheumatologen als Parameter von intermediärer Wichtigkeit ein (siehe Abbildung 17).

Die periphere Arthritis hat vielfältige Differenzialdiagnosen. Asymmetrie und Dominanz in den unteren Extremitäten bei Oligoarthritis sind wichtige Faktoren für die Klassifizierung der SpA. Die klinische Erhebung und die Bildgebung bei der Arthritis können zusätzliche Fehlerquellen sein und damit zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen führen [9]. Die Sensitivität dieses Parameters liegt bei 40% und die Spezifität bei 90% [124]. Trotzdem geben in der

Befragung die Rheumatologen an, dass der Parameter wichtig für die Diagnosefindung in der Praxis ist.

Die Psoriasis ist häufig mit bestimmten SpA-Subtypen assoziiert. Die Ähnlichkeit zu anderen Hauterkrankungen macht die Diagnose schwierig. Die Psoriasis tritt häufig bei SpA auf, aber kommt auch häufig ohne eine SpA vor [9]. Psoriasis vulgaris tritt bei ca. 20 % aller SpA-Patienten auf [125]. Die Häufigkeit der Gelenkbeteiligung steigt, wenn zusätzlich Nagelveränderungen auftreten [111].

Eine Enthesitis ist typisch für eine SpA, aber auch für andere rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel die RA [126] [126,126]. In einer Studie von Ruta et al. wiesen 9,3% aller Patienten, die klinisch auf Zeichen einer Enthesiopathie untersucht worden sind, Auffälligkeiten auf. Bei 60% aller klinisch unauffälligen Patienten wurden positive Ultraschallzeichen diagnostiziert [127]. Daher halten die Befragten die Enthesitis für relevanter als die periphere Arthritis. Es ist bekannt, dass die Enthesitis das zentrale Element des inflammatorischen Prozesses bei den Spondyloarthritisiden ist [12].

Colitis ulcerosa/Morbus Crohn, eine positive Familienanamnese, eine CRP-Erhöhung und ein gutes Ansprechen auf NSAR wurden in der Umfrage als weniger wichtige, aber nicht als unwichtige Parameter eingestuft (siehe Abbildung 17).

Die CEDs können vor, nach und parallel zu einer SpA auftreten, sind jedoch häufiger mit einer Psoriasisarthritis assoziiert [5]. Eine histologisch nachweisbare Darmentzündung findet sich bei 60% aller AS-Patienten [128]. 10% aller AS-Patienten erkranken gleichzeitig an einer CED [125] und 40% aller CED-Patienten leiden zugleich an muskuloskelettalen Beschwerden [129]. Es kommt zu einer Verbesserung der gastrointestinalen Beschwerden bei der Behandlung der muskuloskelettalen Symptome [128].

Die in Studien festgestellten Zusammenhänge und das Ergebnis unserer Umfrage zeigt, dass CED-Symptomen zwar nur bei 10% der SpA-Patienten auftreten, wenn sie aber vorhanden sind, einen möglichen Hinweis auf die Diagnose einer SpA darstellen.

Jeder 3. Patient mit einer SpA hat eine positive Familienanamnese [5]. Der Parameter positive Familienanamnese weist eine sehr geringe Sensitivität mit nur 25% auf, dafür aber eine hohe Spezifität von 96% [124]. Insgesamt finden sich zu diesem Parameter in der Literatur nur wenige Angaben.

Die Frage nach der Gewichtung der CRP-Erhöhung wurde im Kapitel 4.3. bereits diskutiert.

Der Parameter gutes Ansprechen auf NSAR ist für die befragten Rheumatologen der unwichtigste Parameter für die Diagnosefindung. Hierbei sollte beachtet werden, dass in den Kriterien „gutes Ansprechen“ nicht näher definiert wird. Dennoch sprechen im Vergleich zu Patienten mit chronischem Rückenschmerz (25%) mehr Patienten mit SpA (75%) auf NSAR an[5].

5.6 Schlussfolgerung von 5.5

Vergleicht man die Ergebnisse der Umfrage mit einer Arbeit von Rudwaleit et al., in der die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer AS in Beziehung zu den einzelnen SpA Parametern gesetzt wurden, zeigen sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zu der Reihenfolge der Parameter in unserer Umfrage [130]. Hierbei ist zu beachten, dass die Daten der Umfrage auf der Meinung der befragten Rheumatologen beruht. In der Arbeit von Rudwaleit et al. hingegen wurde anhand der Spezifität und Sensitivität die Likelihood Ratio (LR) der jeweiligen Parameter errechnet. Somit ist die Rangfolge anhand von objektiven Kriterien erstellt worden. Die Likelihood Ratio ist hier als Maß zur Angabe der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Erfüllung eines Kriteriums verwendet [130]. Die nachfolgende Abbildung zeigt die klinischen Parameter in absteigender Reihenfolge für die Wichtigkeit der Diagnosefindung in der Studie von Rudwaleit et al. und unserer Umfrage:

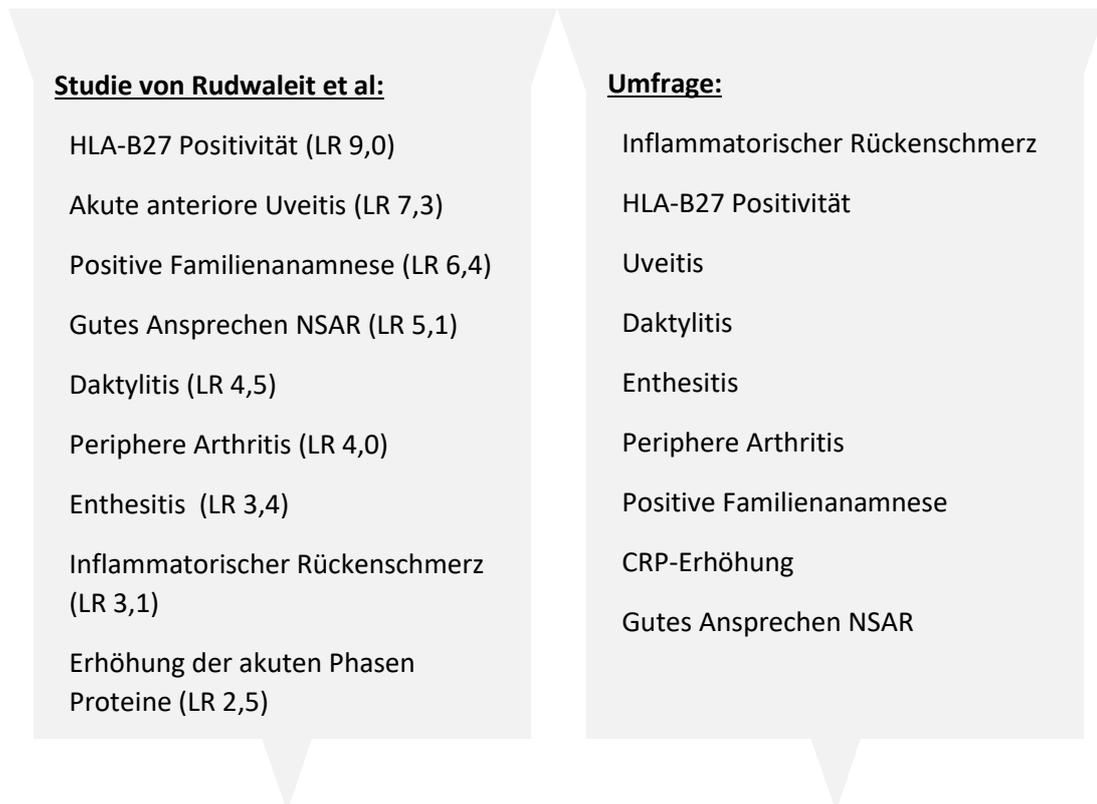


Abbildung 26 Vergleich der Reihenfolge der SpA Parameter für die Bedeutsamkeit der Diagnosestellung AS [131]

Bei der Gegenüberstellung fällt besonders auf, dass der entzündliche Rückenschmerz von den befragten Rheumatologen als deutlich wichtiger für die Diagnosestellung eingestuft wurde als in der Studie von Rudwaleit [130]. Die niedrige Einstufung in der Studie spiegelt die geringe Sensitivität von 75% und Spezifität von 76% des Kriteriums wieder [96]. Da aber ca. 70% aller Patienten mit einer AS als Erstsymptom einen Rückenschmerz aufweisen [96,97], ist dieser Parameter für die deutschen Rheumatologen bei Erstdiagnose wahrscheinlich trotzdem

richtungsweisend. Die in der Arbeit von Rudwaleit et al. errechnete geringe Likelihood Ratio des entzündlichen Rückenschmerzes könnte ein möglicher Grund dafür gewesen, dass dieser nicht als Einstiegs-kriterium ausgewählt wurde, sondern der chronische Rückenschmerz.

Rudwaleit et al. gaben an Ihre Daten für die Erhebung aus verschiedenen Studien zusammengetragen zu haben. Dabei kritisieren sie, dass die Daten bis jetzt nicht in prospektiven Studien überprüft worden sind und daher nur eine begrenzte Genauigkeit aufweisen können [130]. Auch wenn sich bei den ASAS-Kriterien nicht um DK, sondern um KK handelt, zeigt unsere Umfrage, dass die Kriterien den klinischen Alltag der befragten Rheumatologen beeinflussen.

5.7 Evaluation der einzelnen Parameter in den Kriterien der RA und des SLE

In der Befragung sind wir ebenfalls genauer auf die Parameter in den KK für die RA (siehe Abbildung 18) und den SLE (siehe Abbildung 19) eingegangen. Die Rheumatologen bewerten in unserer Umfrage in Bezug auf die ACR/EULAR-Kriterien vor allem die CCP-Antikörper, die CRP-Erhöhung und die Anzahl der Betroffenen Gelenke als besonders wichtige Parameter. Der Rheumafaktor wird im Vergleich als weniger bedeutend eingestuft. Diese Meinung könnte darin begründet liegen, dass die Spezifität des Rheumafaktors mit 80% deutlich unter der Spezifität des CCP-Antikörpers mit 95% liegt [131]. Der CRP-Wert ist bei ca. 90% der an Rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten positiv [131]. Dies könnte erklären, warum die befragten Rheumatologen den CRP-Wert als wichtigen Parameter einstufen.

Die befragten Rheumatologen finden eine Nierenbeteiligung sei ein wichtiger Parameter in den KK des SLE. Ungefähr 50% aller Patienten mit SLE entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine klinische Nierenbeteiligung. In einer Biopsie-Studie konnte gezeigt werden, dass aber bei fast allen Patienten eine Beteiligung des Nierengewebes vorliegt [132]. Auch in den KK kommt der Nierenbeteiligung eine besondere Rolle zu teil. Wenn neben der Nierenbeteiligung die Anti DNS-Antikörper erhöht sind, kann die Diagnose SLE gestellt werden ohne, dass weitere Kriterien erfüllt sein müssen [79]. Die Meinung der Rheumatologen stimmt also sehr gut mit den KK überein.

Ebenfalls wichtig stufen die Befragten die Serositis und die neurologische Beteiligung ein. Die neurologischen Beteiligungen (25-75%) sind häufige und teilweise schwerwiegende Symptome bei SLE- Erkrankten [132].

Als weniger wichtige Parameter sehen sie die nicht-vernarbende Alopezie, den chronisch-kutanen LE und orale/nasale Ulcera. Diese drei Parameter sind jeweils kutane Manifestationen des SLE. Bei 80% aller Patienten entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung kutane Symptome,

aber nur 20% zeigen diese schon zu Beginn der Erkrankung [132]. Die kutanen Symptome sind zumeist nicht lebensbedrohlich und werden häufig von mitbetreuenden Dermatologen behandelt. Diese Gründe könnten erklären warum die kutanen Parameter in den KK bei der Diagnosestellung des SLE für die Rheumatologen weniger wichtig sind.

5.8 Einflüsse auf die KK.-Erhebung rheumatischer Erkrankungen in Deutschland

Zum jetzigen Zeitpunkt findet eine Debatte über den Einfluss von verschiedenen Interessensgruppen auf die Erhebung von KK in der wissenschaftlichen Literatur statt. Anhand unserer Befragung der deutschen Rheumatologen ergeben sich folgende Einflussfaktoren (siehe Abbildung 25):

Der wissenschaftliche Fortschritt in der Diagnostik ist nach Meinung der befragten Rheumatologen der wichtigste Motor für die Entwicklung von neuen Kriterien. Am Beispiel des MRT lässt sich gut erkennen, dass es wichtig ist, die Kriterien dem wissenschaftlichen Fortschritt in der Diagnostik anzupassen. In alten Kriterien hat das MRT keine Rolle gespielt. In den neuen Kriterien ist das MRT als bildgebendes Diagnostikmittel der Wahl aufgenommen, da man die skelettale Entzündung in einem früheren Stadium erkennen kann [9]. Ein weiteres Beispiel zeigt die Rolle der CCP-Antikörper bei RA auf.

Der zweit wichtigste Einflussfaktor auf die Entwicklung neuer KK in Deutschland ist nach Meinung der befragten Rheumatologen der wissenschaftliche Fortschritt in der Entwicklung neuer Medikamente. Am Beispiel der nr-SpA wird deutlich das neue Medikamente auch einen Einfluss auf die KK haben, da diese bei der Frage, ob ein Patient eine Therapie bekommt, nach Meinung von 60% der Rheumatologen in unserer Umfrage Einfluss nehmen.

Der wissenschaftliche Fortschritt in der medizinischen Grundlagenforschung ebenfalls für einen wichtigen Motor bei der Entwicklung von neuen KK in der Rheumatologie. Ein Beispiel für eine mögliche zukünftige Auswirkung der Grundlagenforschung auf KK der Rheumatologie stellen die Erkenntnisse zur Interferon Signatur bei SLE [133], [134] da, die noch nicht Bestandteil der aktuellen Kriterien sind.

Die Ansicht der Befragten, dass wissenschaftliche Fachgesellschaften, wie z.B. die DGRh, einen Einfluss auf die Kriterien haben, könnte darauf fußen, dass ein Hauptaugenmerk der DGRh auf dem von wirtschaftlichen und politischen Interessen unabhängigen Austausch wissenschaftlicher Erkenntnisse und praktischer Erfahrungen sowie auf der interdisziplinären Zusammenarbeit liegt [135]. Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften stellen somit einen Schnittpunkt der verschiedenen Interessensgruppen dar. Eine Studie von Welsing et al. zeigt, dass die Krankheitsaktivität in der Gesamtkohorte der RA-Patienten zwischen 1985 und 2005

von Jahr zu Jahr sinkt [136]. Dies illustriert, dass die Entwicklung von neuen KK letztlich den Patienten zugutekommt.

Für einen möglichen Einfluss von Selbsthilfeorganisationen (z.B. die Rheumaliga) auf die KK Erhebung fehlen Vergleichsstudien.

Die Interessen der Pharmaindustrie in Deutschland auf die Erhebung von KK könnte wirtschaftlich begründet sein: Die Neuentwicklung der Biologika hat zu einer enormen Umsatzsteigerung in der Pharmaindustrie geführt. Wie im oberen Abschnitt erwähnt war Adalimumab 2016 mit 905 Millionen Euro netto das umsatzstärkste Arzneimittel in Deutschland [120]. Die Pharmaindustrie könnte daher ein wirtschaftliches Interesse an der Fallzahlsteigerung bei SpA haben. Ein möglicher Einfluss der Pharmaindustrie könnten durch Sponsoring von Veröffentlichung gewünschter Ergebnisse, Forschungsförderungen und durch Beratungsverträge mit Personen, die die KK mitentwickeln, entstehen. Allerdings schätzt die überwiegende Mehrheit der befragten Rheumatologen diesen Einfluss eher für gering ein.

Einen weniger bedeutenden Einfluss auf die Erhebung von KK in Deutschland haben nach Meinung der befragten Rheumatologen die Interessen von Kostenträgern wie Krankenkassen etc. und die Interessen der Gesundheitspolitik. Diese nehmen vermutlich weniger Einfluss auf die Erhebung von KK, sondern auf die sich daraus ableitenden Therapieentscheidungen, die durch die KK vorbereitet, aber nicht vorgeschrieben werden, um Ihren Ansatz einer „zweckmäßigen, bedarfsgerechten, ausreichenden und wirtschaftlichen“ Patientenversorgung in Deutschland zu gewährleisten [137].

6 Zusammenfassung

Seit dem Inkrafttreten der neuen ASAS-KK ist die Anzahl an SpA Erkrankten bedeutend gestiegen [85]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Erkrankungszahlen und der erweiterten Definition des Krankheitsbildes in den neuen KK wurde bisher nicht überprüft. Hierzu ist es notwendig zu erfragen wie die deutschen Rheumatologen die KK in ihrem praktischen Alltag anwenden und wie viele Patienten die Diagnose einer SpA durch die neuen KK erhalten, die sich im Verlauf möglicherweise nicht bestätigt.

Ziel dieser Arbeit war es anhand eines Fragebogens die Verankerung und Akzeptanz der ASAS-Kriterien bei deutschen Rheumatologen zu erheben. Hierfür wurden deutschlandweit Rheumatologen anhand von Fragebögen zur Verbreitung, Anwendung und Interpretation der ASAS-Kriterien befragt. Insgesamt nahmen 119 von ca. 1000 in Deutschland tätigen Rheumatologen an der Umfrage teil. Um einen Vergleich zwischen den erhobenen SpA-Daten und anderen rheumatischen Erkrankungen ziehen zu können, wurden auch Fragen zur RA und zum SLE gestellt. Die neuen KK der SpA, RA und des SLE sahen die Mehrheit der Rheumatologen als einen Fortschritt gegenüber den alten Kriterien an. Die ASAS-Kriterien waren 99% der Rheumatologen bekannt, wurden aber von 18% trotzdem nicht im praktischen Alltag angewandt. Zum einen könnte dies durch eine mangelnde Akzeptanz der Kriterien begründet werden, oder diese Rheumatologen wenden zur Diagnosefindung grundsätzlich keine KK an. Die Fragen bezogen auf die ACR/EULAR-KK der RA erzielten vergleichbare Ergebnisse. Im Gegensatz hierzu waren die SLICC-Kriterien des SLE nur 80% der Rheumatologen bekannt und nur 56% der befragten deutschen Rheumatologen wendeten sie in der täglichen Praxis an. Dieser Unterschied könnte zum einen auf der Tatsache beruhen, dass die SLICC-Kriterien jünger als die vorgenannten KK sind und daher weniger Verbreitung gefunden haben. Zum anderen schränken das fehlende Eingangskriterium und der vergleichsweise große Umfang der erfassten Symptome und Laborbefunde die praktische Anwendbarkeit der SLICC-Kriterien ein. Zudem gibt es zum Teil widersprüchliche Literaturdaten darüber, ob die neuen KK des SLE relevante Vorteile bzgl. Sensitivität und Spezifität gegenüber den alten KK bieten [80,138].

91% der Befragten waren der Meinung, dass durch die neuen SpA KK eine frühere Diagnosestellung und somit ein früherer Therapiebeginn möglich sei. Verschiedene Studien zeigten auf wie wichtig ein früher Beginn der Therapie für das outcome bei der Therapie der RA und der SpA ist [86–90]. In Bezug auf die ACR/EULAR-Kriterien der RA stimmten dieser Aussage 82% der Befragten zu. Diese Meinung deckt sich mit Ergebnissen von verschiedenen klinischen Studien [91,93]. In Bezug auf die SLE Kriterien stimmten dieser Frage nur 59% zu. Da zum SLE keine Studien vorliegen, die den Einfluss des Therapiezeitpunktes untersuchen, ist dies eher auf persönliche Meinungen als auf konkrete Evidenz zurückzuführen.

Die Frage, ob die Trennschärfe der neuen Kriterien zwischen Patienten mit nr-AS und Patienten mit chronischem Rückenschmerz ausreicht, beantworteten 59% der Befragten mit „stimme ich eher zu“ und nur 2% mit „stimme ich ganz und gar zu“. Da der chronische Rückenschmerz bei zu vielen Rückenschmerzpatienten die Diagnose einer AS ermöglicht, sahen die Hälfte der Befragten diesen als Eingangskriterium kritisch. Die Ergebnisse aus verschiedenen Studien könnten diese Meinungen begründen [5],[98],[96].

Ein wesentlicher Aspekt der Arbeit war es herauszufinden, wie die Rheumatologen mit der neu eingeführten nr-AS in der Praxis umgehen. Hierzu erfragten wir zunächst nach welchen Standards die Beurteilung der MRT Bilder in der Praxis erfolgt. 67% der Rheumatologen gaben an, die MRT-Bilder selbst zu beurteilen und nur 30% der Befragten waren sich sicher, dass die Befundung der Sakroiliitis im MRT durch ihren Radiologen nach validierten Standards erfolgt, 53% enthielten sich bei der Frage. Eine Studie von Berg et al. illustriert, wie stark die Befundung von MRT-Bildern vom Untersucher abhängig ist [100]. Sowohl die Daten aus der Studie von Berg et al. als auch aus unserer Umfrage weisen auf eine mangelnde Objektivität bei der Beurteilung von den MRT Bildern hin.

77% der Rheumatologen gaben an die Unterscheidung rad- und nr-AS in der Praxis anzuwenden. 65% der befragten Rheumatologen behandeln Patienten mit nr-AS nicht, wenn sie keinerlei bildgebende Hinweise auf eine AS haben. Die Mehrheit der Rheumatologen gab an die KK zur nr-AS anzuerkennen und anzuwenden aber bei der Therapieentscheidung zwischen Patienten mit nr-AS und Patienten mit rad-AS zu differenzieren. Anhand weiterer Fragen wurde deutlich, dass die Rheumatologen eine Veränderung im MRT für relevanter halten für die Indikationsstellung zur Therapie als eine CRP-Erhöhung, die vielfältige Ursachen haben kann. Die nr-AS und die rad-AS werden von Sieper et al. als ein und dieselbe Krankheit in verschiedenen Phasen angesehen [92]. Auch 66% der befragten Rheumatologen stimmten diese Aussage zu, obwohl die Mehrheit der Befragten der Meinung war, dass ein signifikanter Anteil von Patienten mit nr-AS nie eine Veränderung im Röntgenbild entwickelt. 52% aller Rheumatologen haben angegeben, es gäbe einen Unterschied in Bezug auf die klinischen Zeichen, den Schweregrad und die Lebens Einschränkung zwischen Patienten mit nr-AS und rad-AS. Auch in verschiedenen Arbeiten werden diese Unterschiede aufgezeigt [111,112,116].

Die KK der SpA von 2009 beeinflussten die Therapieentscheidung von 58% der befragten Rheumatologen, die KK der RA von 2010 und die SLICC- Kriterien des SLE von 2012 hingegen von weniger als der Hälfte. Ebenso ist die Anzahl der Patienten mit RA und SLE, die eine Basistherapie erhalten, im Vergleich zu den AS-Patienten seit der Einführung der jeweiligen neuen KK nur geringfügig gestiegen.

Der Einsatz von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit nr-AS ist in unserer Umfrage nach Meinung von 21% der befragten Rheumatologen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass 65% der Befragten die Gefahr sahen Patienten mit nr-As, bei denen sich die Diagnose im Verlauf der Erkrankung nicht bestätigt, mit TNF-Inhibitoren zu behandeln. In verschiedenen klinischen Studien erzielten nr-AS und rad-AS Patienten eine ähnlich hohe Ansprechrate auf TNF-alpha-Inhibitoren [117,118]. Eine andere Studie zeigt aber, dass Patienten mit nr-AS, die keine CRP-Erhöhung und keine MRT-Veränderung aufweisen nicht besser mit Biologika zu behandeln waren als mit Placebo [139]. In den aktuellen SpA Leitlinien wird im Abschnitt Wirksamkeit und Sicherheit von TNF-Inhibitoren bei SpA Patienten nur in einem Satz speziell auf Patienten mit nr-AS hingewiesen: „Einige wenige Studien zeigen, dass die Behandlung mit TNF-Blocker bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls effektiv und wirksam ist“ [10]. Wünschenswert wäre daher eine bessere Studienlage mit dem Ziel der Präzisierung therapeutischer Leitlinien.

Die einzelnen Parameter der SpA KK werden in den KK gleich gewichtet. 28% der Befragten fanden es sinnvoll, dass alle Parameter die gleiche Wichtung für die Diagnosestellung haben, auch wenn bei der Einzelabfrage der Parameter nur ein Rheumatologe alle Kriterien gleich gewichtet hatte. Der entzündliche Rückenschmerz wurde als einer der wichtigsten Parameter für die Diagnosestellung eingestuft. Es könnte daher sinnvoll sein, die Stellung der einzelnen Parameter neu zu evaluieren. In der Befragung sind wir in gleicher Weise auf die Parameter in den KK für die RA und den SLE eingegangen. Auch hier zeigte sich, dass für die Rheumatologen nicht alle Parameter gleich wichtig für die Diagnosestellung sind. Zuletzt befragten wir die Rheumatologen zu den Faktoren, die Ihrer Meinung nach den größten Einfluss auf die Entwicklung von rheumatischen KK in Deutschland haben. Dem Einfluss von wissenschaftlichen Fortschritten in der Diagnostik, in der Entwicklung neuer Medikamente und der medizinischen Grundlagenforschung räumten die Befragten die größte Relevanz ein.

Die Ergebnisse der Befragung zeigen, dass die neuen KK der SpA, der RA und des SLE in vielen Punkten einen Fortschritt zu den alten Kriterien darstellen. Aber es wird auch deutlich, welche Schwächen die neuen KK nach Meinung der deutschen Rheumatologen aufweisen: Die Abgrenzung von Patienten mit nr-AS, von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wird von einer relevanten Anzahl von Rheumatologen als nicht eindeutig empfunden. Nicht alle Parameter der KK sind für die Diagnosestellung gleich zu gewichten. Vor allem bei der neu eingeführten nr-AS bestehen in Bezug auf die optimale Therapie, unterschiedliche Auffassungen. Dies zeigt die Notwendigkeit, nach besseren Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf und nach objektiveren Markern für Krankheitsaktivität und Therapieerfolg bei rheumatischen Erkrankungen zu suchen.

7 Literaturverzeichnis

References

- [1] W. Giere, Klassifikation in der Medizin. Eine einführende Betrachtung von Sinn und Zweck, Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 50 (2007) 913–923.
- [2] W. Giere, Befunddokumentation und Arztbriefschreibung im Krankenhaus: BAIK, 1. Aufl., Media-Verl. Forsytta, Taunusstein, 1986.
- [3] H. Haeske-Seeberg, Handbuch Qualitätsmanagement im Krankenhaus: Strategien - Analysen - Konzepte, Kohlhammer, 2008.
- [4] H. Raspe, Diagnose- und Klassifikationskriterien in der Rheumatologie: Bedeutung, Nutzen und Gefahren, Akt Rheumatol 20 (1995) 75–80.
- [5] J. Braun, X. Baraliakos, U. Kiltz, F. Heldmann, J. Sieper, Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis--what is the clinically relevant difference?, J Rheumatol 42 (2014) 31–38.
- [6] K. Wegscheider, Übertragung von Studienergebnissen auf den Versorgungsalltag: Beitrag unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Forschungsansätze, ZEFQ 103 (2009) 381–387.
- [7] H.J. Hettenkofer, M. Schneider, J. Braun, Rheumatologie: Diagnostik-Klinik-Therapie, 6th ed., Thieme, Stuttgart, 2015.
- [8] J. Braun, J. Sieper, Ankylosing spondylitis, Lancet 369 (2007) 1379–1390.
- [9] M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewe, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, Ann Rheum Dis 68 (2009) 777–783.
- [10] U. Kiltz, J. Braun, Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen* Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, 2013.
- [11] A. Zink, W. Mau, M. Schneider, Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen, Internist (Berl) 42 (2001) 211–222.
- [12] G. Schett, R.J. Lories, M.-A. D'Agostino, D. Elewaut, B. Kirkham, E.R. Soriano et al., Enthesitis: From pathophysiology to treatment, Nat Rev Rheumatol 13 (2017) 731–741.
- [13] J.D. Taurog, A. Chhabra, R.A. Colbert, Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis, N Engl J Med 374 (2016) 2563–2574.
- [14] E. Märker-Hermann E. Frauendorf H. Zeidler J. Sieper, Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis - Mechanismen der Krankheitsentstehung und Chronifizierung, Z Rheumatol (2004) 187–192.
- [15] X. Baraliakos, N. Baerlecken, T. Witte, F. Heldmann, J. Braun, High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 73 (2014) 1079–1082.
- [16] P. Cresswell, P.A. Roche, Invariant chain-MHC class II complexes: Always odd and never invariant, Immunol Cell Biol 92 (2014) 471–472.
- [17] J. Braun, U. Kiltz, X. Baraliakos, Spondyloarthritis – Klinische Manifestation, Klassifikationskriterien und Behandlungskonzepte, Der Klinikarzt 44 (2015) 525–530.
- [18] B. Manger, H. Schulze-Koops, K.L. Schmidt, M. Arbogast (Eds.), Checkliste Rheumatologie: 101 Tabellen, 4., vollst. überarb. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2012.
- [19] K.L. Schmidt, K. Tillmann, H. Truckenbrodt, Checkliste Rheumatologie, Thieme, Stuttgart u.a., 1991.

- [20] Y. Kaneko, M. Kuwana, H. Kameda, T. Takeuchi, Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria, *Rheumatology (Oxford)* 50 (2011) 1268–1274.
- [21] M. Rudwaleit, R. Landewe, D. van der Heijde, J. Listing, J. Brandt, J. Braun et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal, *Ann Rheum Dis* 68 (2009) 770–776.
- [22] P.I. Sidiropoulos, G. Hatemi, I.-H. Song, J. Avouac, E. Collantes, V. Hamuryudan et al., Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: Systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists, *Rheumatology (Oxford)* 47 (2008) 355–361.
- [23] U. Weber, R.G.W. Lambert, S.J. Pedersen, J. Hodler, M. Østergaard, W.P. Maksymowych, Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 (2010) 1763–1771.
- [24] S. Garrett, T. Jenkinson, L.G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, A. Calin, A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, *J Rheumatol* 21 (1994) 2286–2291.
- [25] A. Calin, S. Garrett, H. Whitelock, L.G. Kennedy, J. O'Hea, P. Mallorie et al., A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, *J Rheumatol* 21 (1994) 2281–2285.
- [26] R. Landewé, A. van Tubergen, Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 17 (2015) 47.
- [27] D. van der Heijde, M. Dougados, J. Davis, M.H. Weisman, W. Maksymowych, J. Braun et al., ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 52 (2005) 386–394.
- [28] J. Brandt, J. Listing, J. Sieper, M. Rudwaleit, D. van der Heijde, J. Braun, Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 63 (2004) 1438–1444.
- [29] A. van Tubergen, D. van der Heijde, J. Anderson, R. Landewé, M. Dougados, J. Braun et al., Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel, *Ann Rheum Dis* 62 (2003) 215–221.
- [30] T.R. Jenkinson, P.A. Mallorie, H.C. Whitelock, L.G. Kennedy, S.L. Garrett, A. Calin, Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index, *J Rheumatol* 21 (1994) 1694–1698.
- [31] L. Heuft-Dorenbosch, A. Spoorenberg, A. van Tubergen, R. Landewé, H. van Tempel, H. Mielants et al., Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 62 (2003) 127–132.
- [32] S. van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27 (1984) 361–368.
- [33] K.-G.A. Hermann, X. Baraliakos, D.M.F.M. van der Heijde, A.-G. Jurik, R. Landewé, H. Marzo-Ortega et al., Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group, *Ann Rheum Dis* 71 (2012) 1278–1288.
- [34] S. Ramiro, A. van Tubergen, C. Stolwijk, R. Landewé, F. van de Bosch, M. Dougados et al., Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: Should we use the modified

- Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)?, *Arthritis Res Ther* 15 (2013) R14.
- [35] M. Rudwaleit, A.G. Jurik, K.-G.A. Hermann, R. Landewé, D. van der Heijde, X. Baraliakos et al., Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group, *Ann Rheum Dis* 68 (2009) 1520–1527.
- [36] P.M. Peloso, A. Gammaitoni, S.S. Smugar, H. Wang, A.R. Moore, Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis, *BMC Musculoskelet Disord* 12 (2011) 165.
- [37] U. Kiltz, J. Sieper, J. Braun, ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis: Evaluation des Updates von 2010 im deutschsprachigen Raum, *Z Rheumatol* 72 (2013) 81–88.
- [38] P.P. Cheung, Anti-IL17A in Axial Spondyloarthritis-Where Are We At?, *Front Med (Lausanne)* 4 (2017) 1.
- [39] A. Zink, Healthcare research in rheumatology. Current state, *Z Rheumatol* 73 (2014) 115–122.
- [40] C. Joachim Wirth, W. Mutschler, *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*, 1. Auflage, Thieme, [s.l.], 2007.
- [41] K.K. Ma, J.L. Nelson, K.A. Guthrie, C.E. Dugowson, H.S. Gammill, Adverse pregnancy outcomes and risk of subsequent rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66 (2014) 508–512.
- [42] A.J. Svendsen, P. Junker, G. Houen, K.O. Kyvik, C. Nielsen, A. Skytthe et al., Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69 (2017) 616–624.
- [43] N. Kharlamova, X. Jiang, N. Sherina, B. Potempa, L. Israelsson, A.-M. Quirke et al., Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology, *Arthritis Rheumatol* 68 (2016) 604–613.
- [44] S.L. Arvikar, D.S. Collier, M.C. Fisher, S. Unizony, G.L. Cohen, G. McHugh et al., Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 15 (2013) R109.
- [45] J.R. Maxwell, I.R. Gowers, D.J. Moore, A.G. Wilson, Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49 (2010) 2140–2146.
- [46] J.A. Sparks, C.-Y. Chen, L.T. Hiraki, S. Malspeis, K.H. Costenbader, E.W. Karlson, Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: A prospective cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66 (2014) 1438–1446.
- [47] G. Stummvoll, I.-M. Nöbauer-Huhmann, K. Machold, M. Köller, *Rheumatoide Arthritis*, *Wien. Klin. Wochenschr. Educ* 3 (2008) 135–147.
- [48] N. Dwivedi, M. Radic, Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity, *Ann Rheum Dis* 73 (2014) 483–491.
- [49] T. Karonitsch, *Rheumatoide Arthritis (RA)*, *Wien. Klin. Wochenschr. Educ* 11 (2016) 1–10.
- [50] J. Spengler, B. Lugonja, A.J. Ytterberg, R.A. Zubarev, A.J. Creese, M.J. Pearson et al., Release of Active Peptidyl Arginine Deiminases by Neutrophils Can Explain Production of

- Extracellular Citrullinated Autoantigens in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid, *Arthritis Rheumatol* 67 (2015) 3135–3145.
- [51] A.A. Jilani, C.G. Mackworth-Young, The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis, *Int J Rheumatol* 2015 (2015) 728610.
- [52] B.R. England, G.M. Thiele, T.R. Mikuls, Anticitrullinated protein antibodies: Origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 29 (2017) 57–64.
- [53] D. Murphy, D. Matthey, D. Hutchinson, Anti-citrullinated protein antibody positive rheumatoid arthritis is primarily determined by rheumatoid factor titre and the shared epitope rather than smoking per se, *PLoS ONE* 12 (2017) e0180655.
- [54] D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman, J. Funovits, D.T. Felson, C.O.3. Bingham et al., 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 62 (2010) 2569–2581.
- [55] H. Lehnert, W.E. Aulitzky (Eds.), *Innere Medizin - essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung 481 Tabellen, 4., völlig neu bearb. Aufl.*, Thieme, Stuttgart [u.a.], 2006.
- [56] J.A. Aviña-Zubieta, H.K. Choi, M. Sadatsafavi, M. Etminan, J.M. Esdaile, D. Lacaille, Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies, *Arthritis Rheum* 59 (2008) 1690–1697.
- [57] R. Biesen, G.-R. Burmester, F. Hiepe, Positiver Rheumafaktor oder positive ANA als Zufallsbefund, *Internist (Berl)* 55 (2014) 1157–1164.
- [58] Reinhold-Keller, E, *Rheumatoide Arthritis (RA): Frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend*, AVP 43 (2016).
- [59] F.C. Arnett, S.M. Edworthy, D.A. Bloch, D.J. McShane, J.F. Fries, N.S. Cooper et al., The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31 (1988) 315–324.
- [60] E. Röther, R. Jens, P. Hans-Hartmut, *Kriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen*, 5th ed., Freiburg, 2012.
- [61] H. Zeidler, B.A. Michel, W. Müller, F. Schilling (Eds.), *Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen (German Edition)*, 4th ed., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [62] C. Fiehn, J. Holle, C. Iking-Konert, J. Leipe, C. Weseloh, M. Frerix et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten, *Z Rheumatol* 77 (2018) 35–53.
- [63] J. Fransen, P.L.C.M. van Riel, The Disease Activity Score and the EULAR response criteria, *Rheum Dis Clin North Am* 35 (2009) 745-57, vii-viii.
- [64] K. Albrecht, K. Krüger, J. Wollenhaupt, R. Alten, M. Backhaus, C. Baerwald et al., German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs, *Rheumatol Int* 34 (2014) 1–9.
- [65] T. Uhlig, E.A. Haavardsholm, T.K. Kvien, Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 45 (2006) 454–458.
- [66] Klaus Krüger, Jürgen Wollenhaupt, Katinka Albrecht, Rieke Alten, Marina Backhaus, Christoph Baerwal, Wolfgang Bolten, Jürgen Braun, Harald Burkhardt, Gerd Burmester, Markus Gaubitz, Angela Gause, Erika Gromnica-Ihle, Herbert Kellner, Jens Kuipers, Andreas Krause, Hanns-Martin Lorenz, Bernhard Manger, Hubert Nüßlein, Hans-Georg Pott, Andrea Rubbert-Roth, Matthias Schneider, Christof Specker, Hendrik Schulze-Koops, Hans-Peter

- Tony, Siegfried Wassenberg, Ulf Müller-Ladner, S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis,
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentose_therapie_ra.pdf.
- [67] M.P.M. van der Linden, S. Le Cessie, K. Raza, D. van der Woude, R. Knevel, T.W.J. Huizinga et al., Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 62 (2010) 3537–3546.
- [68] H. Kaiser, H.K. Kley, G. Keyßer, *Cortisontherapie in der Rheumatologie: 11 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, New York, NY, 2010.
- [69] A. Kuhn, G. Bonsmann, H.-J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock, M. Schneider, The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, *Dtsch Arztebl Int* 112 (2015) 423–432.
- [70] D.J. McCarty, S. Manzi, T.A. Medsger JR, R. Ramsey-Goldman, R.E. LaPorte, C.K. Kwok, Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences, *Arthritis Rheum* 38 (1995) 1260–1270.
- [71] G. Chehab, R. Fischer-Betz, M. Schneider, Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus, *Z Rheumatol* 70 (2011) 480–485.
- [72] F.T. Christiansen, W.J. Zhang, M. Griffiths, S.A. Mallal, R.L. Dawkins, Major histocompatibility complex (MHC) complement deficiency, ancestral haplotypes and systemic lupus erythematosus (SLE): C4 deficiency explains some but not all of the influence of the MHC, *J Rheumatol* 18 (1991) 1350–1358.
- [73] Y. Yu, K. Su, Neutrophil Extracellular Traps and Systemic Lupus Erythematosus, *J Clin Cell Immunol* 4 (2013).
- [74] L.E. Muñoz, K. Lauber, M. Schiller, A.A. Manfredi, M. Herrmann, The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 6 (2010) 280–289.
- [75] L. Rönnblom, G.V. Alm, M.-L. Eloranta, Type I interferon and lupus, *Curr Opin Rheumatol* 21 (2009) 471–477.
- [76] T. Alexander, A. Radbruch, F. Hiepe, Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus, *Z Rheumatol* 74 (2015) 183–190.
- [77] A. Kuhn, K. Gensch, S. Stander, G. Bonsmann, Kutaner Lupus erythematosus. Teil 1: Klinik und Klassifikation, *Der Hautarzt* 57 (2006) 251–67; quiz 268.
- [78] M.C. Hochberg, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40 (1997) 1725.
- [79] E.C. Rijnink, Y.K.O. Teng, T. Kraaij, O.M. Dekkers, J.A. Bruijn, I.M. Bajema, Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria in a cohort of patients with full house glomerular deposits, *Kidney Int* 93 (2018) 214–220.
- [80] M. Petri, A.-M. Orbai, G.S. Alarcon, C. Gordon, J.T. Merrill, P.R. Fortin et al., Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64 (2012) 2677–2686.
- [81] P.R. Fortin, M. Abrahamowicz, D. Ferland, D. Lacaille, C.D. Smith, M. Zummer, Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 59 (2008) 1796–1804.
- [82] M. Petri, R.J. Jones, R.A. Brodsky, High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 48 (2003) 166–173.
- [83] A. Siso, M. Ramos-Casals, A. Bove, P. Brito-Zeron, N. Soria, S. Munoz et al., Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival, *Lupus* 17 (2008) 281–288.

- [84] V. Harisdangkul, L. Rockhold, A. Myers, Lupus nephritis: Efficacy of monthly pulse therapy with intravenous methylprednisolone, *South Med J* 82 (1989) 321–327.
- [85] E. Edelmann, Ambulante rheumatologische Versorgung in Deutschland, *Z Rheumatol* 73 (2014) 123–134.
- [86] K. Karberg, KV-Blatt 4/2014 - Medizinisches Thema II: Spondyloarthritis - neue Klassifikationskriterien und Herausforderungen (2014).
- [87] H. Haibel, M. Rudwaleit, J. Listing, F. Heldmann, R.L. Wong, H. Kupper et al., Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two, *Arthritis Rheum* 58 (2008) 1981–1991.
- [88] M. Rudwaleit, S. Schwarzlose, E.S. Hilgert, J. Listing, J. Braun, J. Sieper, MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 67 (2008) 1276–1281.
- [89] V.P.K. Nell, K.P. Machold, G. Eberl, T.A. Stamm, M. Uffmann, J.S. Smolen, Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 43 (2004) 906–914.
- [90] P. Emery, Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol Suppl* 66 (2002) 3–8.
- [91] J. Sørensen, M.L. Hetland, Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: Results from the Danish nationwide DANBIO registry, *Ann Rheum Dis* 74 (2015) e12.
- [92] J. Sieper, D. van der Heijde, Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease?, *Arthritis Rheum* 65 (2013) 543–551.
- [93] M.Z. Cader, A. Filer, J. Hazlehurst, P. de Pablo, C.D. Buckley, K. Raza, Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort, *Ann Rheum Dis* 70 (2011) 949–955.
- [94] C.O. Schmidt, H. Raspe, M. Pfingsten, M. Hasenbring, H.D. Basler, W. Eich et al., Back pain in the German adult population: Prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey, *Spine* 32 (2007) 2005–2011.
- [95] H. Neuhauser, U. Ellert, T. Ziese, Chronische Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland 2002/2003: Prävalenz und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen, *Gesundheitswesen* 67 (2005) 685–693.
- [96] M. Rudwaleit, J. Sieper, Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew), *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2005) 1882–1886.
- [97] M. Dougados, S. van der Linden, R. Juhlin, B. Huitfeldt, B. Amor, A. Calin et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34 (1991) 1218–1227.
- [98] M. med. Rudwaleit, Prof. Dr. med. Sieper, Joachim, Diagnose und Frühdiagnose der Spondylitis ankylosans (M. Bechterew): Vorschlag einer neuen Krankheitsbezeichnung, *Morb.-Becht.-J.* (2005) 4–9.
- [99] E. Roussou, C. Ciurtin, Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain, *Clin Exp Rheumatol* 30 (2012) 24–30.
- [100] R. van den Berg, G. Lenczner, A. Feydy, D. van der Heijde, M. Reijnen, A. Saraux et al., Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort, *Arthritis Rheumatol* 66 (2014) 2403–2411.

- [101] P. Mandl, V. Navarro-Compán, L. Terslev, P. Aegerter, D. van der Heijde, M.A. D'Agostino et al., EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, *Ann Rheum Dis* 74 (2015) 1327–1339.
- [102] A. Deodhar, Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: "A Tiny Bit of White on Two Consecutive Slices" May Be Objective, but Not Specific, *Arthritis Rheumatol* 68 (2016) 775–778.
- [103] U. Weber, R.G.W. Lambert, M. Østergaard, J. Hodler, S.J. Pedersen, W.P. Maksymowych, The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects, *Arthritis Rheum* 62 (2010) 3048–3058.
- [104] A. Molto, S. Paternotte, D. van der Heijde, P. Claudepierre, M. Rudwaleit, M. Dougados, Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 74 (2015) 746–751.
- [105] J. Braun, International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 62 (2003) 817–824.
- [106] J. Sieper, D. van der Heijde, M. Dougados, P.J. Mease, W.P. Maksymowych, M.A. Brown et al., Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), *Ann Rheum Dis* 72 (2013) 815–822.
- [107] C. Vidal, C. Lukas, B. Combe, F. Berenbaum, Y.M. Pers, C. Jorgensen et al., Poor efficacy of TNF inhibitors in non-radiographic axial spondyloarthritis in the absence of objective signs: A bicentric retrospective study, *Joint Bone Spine* (2017).
- [108] M.K. de Vries, I.C. van Eijk, I.E. van der Horst-Bruinsma, M.J.L. Peters, M.T. Nurmohamed, B.A.C. Dijkmans et al., Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 61 (2009) 1484–1490.
- [109] M. Benhamou, L. Gossec, M. Dougados, Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein, *Rheumatology (Oxford)* 49 (2010) 536–541.
- [110] D.A. Poddubnyy, M. Rudwaleit, J. Listing, J. Braun, J. Sieper, Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 69 (2010) 1338–1341.
- [111] M. Rudwaleit, H. Haibel, X. Baraliakos, J. Listing, E. Marker-Hermann, H. Zeidler et al., The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort, *Arthritis Rheum* 60 (2009) 717–727.
- [112] D. Poddubnyy, M. Rudwaleit, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler et al., Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 70 (2011) 1369–1374.
- [113] N. Haroon, R.D. Inman, T.J. Learch, M.H. Weisman, M. Lee, M.H. Rahbar et al., The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65 (2013) 2645–2654.
- [114] P. Machado, Anti-tumor necrosis factor and new bone formation in ankylosing spondylitis: The controversy continues, *Arthritis Rheum* 65 (2013) 2537–2540.
- [115] D. Poddubnyy, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun et al., Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking

- status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64 (2012) 1388–1398.
- [116] J.K. Wallman, M.C. Kapetanovic, I.F. Petersson, P. Geborek, L.E. Kristensen, Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice, *Arthritis Res Ther* 17 (2015) 378.
- [117] J. Sieper, D. van der Heijde, M. Dougados, W.P. Maksymowych, B.B. Scott, J.A. Boice et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 67 (2015) 2702–2712.
- [118] M. Rudwaleit, P. Claudepierre, P. Wordsworth, E.L. Cortina, J. Sieper, M. Kron et al., Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 36 (2009) 801–808.
- [119] M. Corbett, M. Soares, G. Jhuti, S. Rice, E. Spackman, E. Sideris et al., Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess* 20 (2016) 1-334, v-vi.
- [120] R.H. Böger, G. Schmidt, *Antirheumatika und Antiphlogistika*, in: U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig, J. Klauber (Eds.), *Arzneiverordnungs-Report 2017*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2017, pp. 373–384.
- [121] H. Lin, Y.-Z. Gong, Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: A meta-analysis, *Rheumatol Int* 37 (2017) 1267–1280.
- [122] N. Zeboulon, M. Dougados, L. Gossec, Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review, *Ann Rheum Dis* 67 (2008) 955–959.
- [123] F. Cantini, C. Nannini, E. Cassarà, O. Kaloudi, L. Niccoli, Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview, *J Rheumatol Suppl* 93 (2015) 27–29.
- [124] J. Sieper, M. Rudwaleit, Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care, *Ann Rheum Dis* 64 (2005) 659–663.
- [125] S. Brophy, A. Calin, Ankylosing spondylitis: Interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression, *J Rheumatol* 28 (2001) 2283–2288.
- [126] D. McGonagle, W. Gibbon, P. O'Connor, M. Green, C. Pease, P. Emery, Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 41 (1998) 694–700.
- [127] S. Ruta, M. Gutierrez, C. Pena, M. García, A. Arturi, E. Filippucci et al., Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: An ultrasound study, *J Clin Rheumatol* 17 (2011) 18–22.
- [128] H. Mielants, E.M. Veys, C. Cuvelier, M. de Vos, Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences, *Baillieres Clin Rheumatol* 10 (1996) 147–164.
- [129] R. D'Incà, M. Podswiadek, A. Ferronato, L. Punzi, M. Salvagnini, G.C. Sturniolo, Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: A prospective study, *Dig Liver Dis* 41 (2009) 565–569.
- [130] M. Rudwaleit, M.A. Khan, J. Sieper, The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?, *Arthritis Rheum* 52 (2005) 1000–1008.
- [131] K. Krüger, Diagnose und Therapie der rheumatoiden Arthritis, *Dtsch med Wochenschr* 139 (2014) 1823–1834.

- [132] M. COJOCARU, I.M. COJOCARU, I. SILOSI, C.D. VRABIE, Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus, *Maedica (Buchar)* 6 (2011) 330–336.
- [133] G. Obermoser, V. Pascual, The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus, *Lupus* 19 (2010) 1012–1019.
- [134] K. Suzuki, T. Sawada, A. Murakami, T. Matsui, S. Tohma, K. Nakazono et al., High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis, *Scand. J. Rheumatol.* 32 (2003) 197–204.
- [135] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V,
<http://dgrh.de/rheumagesellschaft.html>.
- [136] P.M.J. Welsing, J. Fransen, P.L.C.M. van Riel, Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52 (2005) 2616–2624.
- [137] E. Fritze, *Die ärztliche Begutachtung: Rechtsfragen, Funktionsprüfungen, Beurteilungen, Beispiele, Vierte, vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage*, Steinkopff; Imprint, Heidelberg, 1992.
- [138] L. Inês, C. Silva, M. Galindo, F.J. López-Longo, G. Terroso, V.C. Romão et al., Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67 (2015) 1180–1185.
- [139] N. Akkoc, M.A. Khan, Treatment of Patients With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis Who Have Negative Magnetic Resonance Imaging Results and Normal C-Reactive Protein Levels at Baseline: Comment on the Article by Ward et al, *Arthritis Rheumatol* 68 (2016) 1563.

8 Thesen

1. Die neun KK der SpA sind 99% der Befragten bekannt und werden von 82% im praktischen Alltag angewandt.
2. Die neuen KK der SpA, der RA und des SLE stellen eine Verbesserung im Vergleich zu den jeweiligen vorherigen Kriterien da.
3. Die Therapieentscheidungen von 58% der befragten Rheumatologen werden durch die neuen ASAS-KK beeinflusst.
4. Das Krankheitsbild der neu eingeführten nr-AS wird von den befragten Rheumatologen in der Praxis anerkannt, aber die Indikation zur Therapie wird restriktiv gestellt.
5. Zur Vereinheitlichung der Therapie der nr-AS sollten klarere Therapiestrategien erstellt werden.
6. Die Trennschärfe zwischen Patienten mit nr-AS und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ist nach Meinung von 37% der Befragten nicht ausreichend.
7. Die MRT Befundung erfolgt nach Ansicht von 53% der Befragten nicht nach validierten Standards.
8. Die SpA Parameter in den KK besitzen nicht alle die gleiche Wichtung für die Diagnosestellung.
9. Die KK der SpA und der RA erzielen ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Verbreitung und Anwendungshäufigkeit. Die neuen KK des SLE sind im Vergleich nur 80% bekannt und werden von nur 56% angewandt.
10. Der wichtigste Einflussfaktor auf die Erhebung von KK in der Rheumatologie ist nach Meinung der Umfrageteilnehmer der Fortschritt in der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen

9 Anlagen

Darstellung der detaillierten Ergebnisse des Fragebogens:

9.1 Verteilung der Umfrageteilnehmer innerhalb von Deutschland nach Bundesländern:

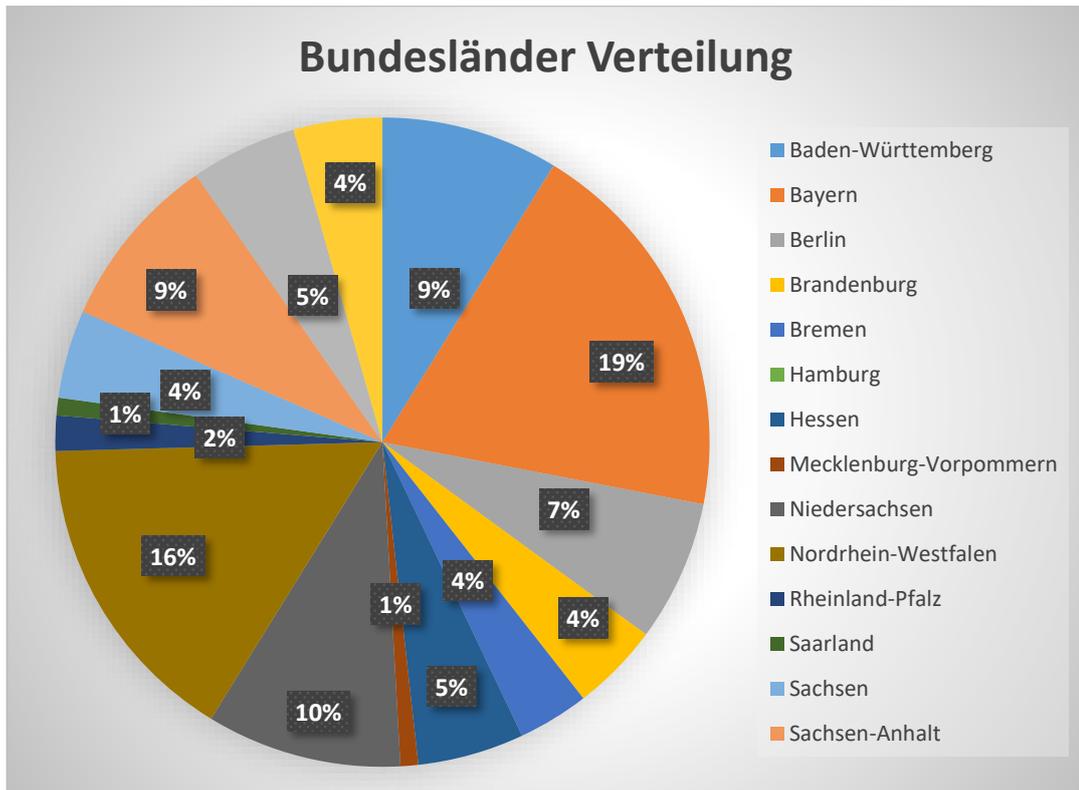


Abbildung 27: Bundesländer Verteilung

9.2 Angaben zu den befragten Personen

Tabelle 15: Angaben zu den befragten Personen

Bitte geben Sie Ihr Alter an	Mittelwert in Jahren: 52,7
Wie lange arbeiten Sie schon als Rheumatologe/in?	Mittelwert in Jahren: 19
Sie sind:	Internistischer Rheumatologe 90% Orthopädischer Rheumatologe 3% Pädiatrischer Rheumatologe 5% Sonstiges: 2%
Wo arbeiten sie?	Versorgungskrankenhaus 10% Rheumatologische Fachklinik 11% Universitätsklinik 16% Einzelpraxis 31% Gemeinschaftspraxis 32% Sonstiges: MVZ 9%
Wo haben Sie Ihre Facharztausbildung hauptsächlich absolviert?	Deutschland 95% Ausland 5%

9.3 Fragen zu den ASAS Kriterien der AS von 2009

Tabelle 16: Bekanntheit und Anwendung der ASAS-Kriterien

	Ja	Nein
Die ASAS-Kriterien für die AS von 2009 sind mir bekannt.	99%	1%
Ich wende die Kriterien in der täglichen Praxis an.	82%	18%

In wieweit stimmen Sie folgenden Aussagen zum praktischen Vorgehen zu?

Tabelle 17: Fragen zum praktischen Vorgehen bei den ASAS-Kriterien

	Stimme ich ganz und gar zu	Stimme ich eher zu	Stimme ich eher nicht zu	Stimme ich ganz und gar nicht zu	Kann ich nicht beurteilen
Die Einführung der neuen Klassifikationskriterien der AS hat meine Therapieentscheidung deutlich beeinflusst.	7%	51%	32%	7%	3%
Durch die Einführung der neuen Kriterien behandle ich jetzt auch Patienten, die früher keine Basistherapie erhalten hätten.	11%	37%	36%	14%	2%
Durch die Einführung der neuen Klassifikationskriterien ist der Anteil von Patienten, die ich mit Biologika behandle, größer geworden.	12%	46%	21%	17%	4%
Die Unterscheidung „radiographische AS“ und „nicht radiographische AS“ wende ich in der Praxis an.	31%	46%	12%	11%	0%
Patienten mit nicht radiographischer AS sollen genauso mit TNF- Inhibitoren behandelt werden wie Patienten mit radiographischer AS.	37%	42%	17%	4%	0%

Ich behandle auch Patienten als nr AS, die keinerlei bildgebende Hinweise auf eine AS haben.	9%	25%	32%	33%	1%
HLA-B27 pos. Patienten mit normalem CRP und fehlenden AS-Zeichen im Röntgenbild und MRT sollten nicht mit TNF-Inhibitoren behandelt werden.	49%	32%	10%	9%	0%
HLA-B27 pos. Patienten mit nr AS und CRP Erhöhung ziehen einen Nutzen aus der Behandlung mit TNF-Inhibitoren.	34%	59%	5%	1%	1%
HLA-B27 pos. Patienten mit nr AS und normalem CRP ziehen einen Nutzen aus der Behandlung mit TNF-Inhibitoren.	9%	32%	39%	11%	9%
Ich beurteile bei der MRT-Diagnostik einer Sakroiliitis die MRT-Bilder selbst	29%	38%	16%	13%	4%
Ich richte mich bei der Indikationsstellung zur Biologika nach dem Grad der Sakroiliitis im MRT	4%	29%	40%	25%	2%
Die Befundung der Sakroiliitis im MRT durch den Radiologen erfolgt nach validierten Standards, die regelmäßig angewendet werden	8%	22%	37%	16%	17%
Die ASAS-Klassifikationskriterien ermöglichen die frühere Erkennung von AS und damit den früheren Beginn der Therapie.	20%	71%	9%	0%	0%
Die neuen Klassifikationskriterien der AS stellen gegenüber den alten Kriterien einen Fortschritt dar.	41%	49%	9%	1%	0%
Die Abgrenzung zu anderen Rheumatischen Erkrankungen ist mit Hilfe der neuen Kriterien einfacher geworden.	12%	50%	26%	11%	1%
Die ASAS- Klassifikationskriterien besitzen eine ausreichende Trennschärfe zwischen Patienten mit nr AS und unspezifischen Rückenschmerz.	2%	59%	29%	8%	2%
Es besteht Gefahr, dass Patienten mit nicht rad AS mit TNF Inhibitoren behandelt werden, bei denen sich diese Diagnose im Verlauf nicht bestätigt.	18%	47%	28%	4%	3%
Die nicht radiographische AS stellt als Frühstadium eine Vorstufe einer radiographisch nachweisbaren AS da.	7%	59%	22%	6%	6%
Es gibt einen signifikanten Anteil von nicht radiographischen AS- Patienten, die im Verlauf nie Veränderungen im konventionellen Röntgenbild entwickeln.	28%	52%	14%	1%	5%
Patienten mit nr AS (HLA-B27 pos. + 2 klinische Parameter) unterscheiden sich nicht von Patienten mit rad AS in Bezug auf Ihre klinischen Zeichen, den Schweregrad und die Lebenseinschränkung.	8%	44%	35%	11%	2%
Es ist sinnvoll, dass alle in den Klassifikationskriterien aufgeführten Parameter die gleiche Wichtung für die Diagnosestellung einer AS haben.	3%	25%	55%	9%	8%
Das Eingangskriterium „Chronischer Rückenschmerz“ ermöglicht bei zu vielen Rückenschmerz-Patienten die Diagnosen einer AS.	10%	40%	35%	10%	5%

Folgende Parameter aus den KK finde ich für meine Diagnosestellung einer AS...

	Besonders wichtig	->	->	->	Besonders unwichtig	Kann ich nicht beurteilen
Entzündlicher Rückenschmerz	64%	26%	7%	1%	2%	0%
Periphere Arthritis	32%	44%	14%	8%	2%	0%
Enthesitis	50%	38%	9%	3%	0%	0%
Uveitis	50%	40%	9%	0%	2%	0%
Psoriasis	35%	48%	14%	3%	1%	0%
Colitis ulcerosa/M. Crohn	26%	46%	20%	8%	1%	0%
Daktylitis	50%	40%	6%	3%	0%	0%
Gutes Ansprechen auf NSAR	25%	39%	25%	9%	3%	0%
Pos. Familienanamnese	26%	45%	25%	4%	0%	0%
HLA B27 pos.	52%	39%	9%	0%	0%	0%
CRP Erhöhung	31%	40%	20%	8%	1%	0%

9.4 Fragen zu den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA 2010

Tabelle 18: Bekanntheit und Anwendung der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien

	Ja	Nein
Die ACR/EULAR-Kriterien für die RA sind mir bekannt.	99%	1%
Ich wende die Kriterien in der täglichen Praxis an.	80%	20%

In wieweit stimmen Sie folgenden Aussagen zum praktischen Vorgehen zu?

Tabelle 19: Fragen zum praktischen Vorgehen bei den ACR/EULAR-Kriterien

	Stimme ich ganz und gar zu	Stimme ich eher zu	Stimme ich eher nicht zu	Stimme ich ganz und gar nicht zu	Kann ich nicht beurteilen
Die Einführung der neuen Klassifikationskriterien der RA hat meine Therapieentscheidung deutlich beeinflusst.	13%	34%	42%	8%	3%
Durch die Einführung der neuen Kriterien behandle ich jetzt auch Patienten, die früher keine Basistherapie erhalten hätten.	10%	26%	42%	18%	4%
Durch die Einführung der neuen Klassifikationskriterien ist der Anteil von Patienten, die ich mit Biologika behandle, größer geworden.	8%	15%	53%	21%	3%
Patienten mit serologisch neg. RA, die $\geq 6/10$ Kriterien der ACR Klassifikation erfüllen, werden genauso nach den Leitlinien für RA behandelt, wie Patienten mit serologisch pos. RA	32%	51%	14%	1%	2%
Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien ermöglichen die frühere Erkennung von RA und damit den früheren Beginn der Therapie.	24%	58%	15%	2%	1%

Die neuen Klassifikationskriterien der RA stellen gegenüber den alten Kriterien einen Fortschritt dar.	35%	49%	13%	0%	3%
Die Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen ist mit Hilfe der neuen Kriterien einfacher geworden.	9%	35%	45%	9%	2%

Folgende Parameter aus den KK finde ich für meine Diagnosestellung einer RA...

	Besonders wichtig	->	->	->	Sehr unwichtig	Kann ich nicht beurteilen
Zahl/Größe betroffener Gelenke	52%	32%	12%	3%	1%	0%
Rheumafaktor	20%	50%	25%	3%	2%	0%
CCP-Antikörper	66%	30%	2%	2%	1%	0%
CRP Erhöhung	35%	50%	14%	2%	1%	0%
Dauer der Arthritis	40%	40%	17%	2%	2%	0%
Nachweis von Erosionen	68%	15%	9%	8%	1%	0%

9.5 Fragen zu den SLICC- Klassifikationskriterien des SLE von 2012

Tabelle 20: Bekanntheit und Anwendung der SLICC-Kriterien

	Ja	Nein
Die SLICC-Kriterien für den SLE von 2012 sind mir bekannt.	80%	20%
Ich wende die Kriterien in der täglichen Praxis an.	56%	44%

In wie weit stimmen Sie folgende Aussagen zum praktischen Vorgehen zu?

Tabelle 21: Fragen zum praktischen Vorgehen bei den SLICC-Kriterien

	Stimme ich ganz und gar zu	Stimme ich eher zu	Stimme ich eher nicht zu	Stimme ich ganz und gar nicht zu	Kann ich nicht beurteilen
Die Einführung der neuen Klassifikationskriterien des SLE hat meine Therapieentscheidung deutlich beeinflusst.	1%	29%	46%	14%	10%
Durch die Einführung der neuen Kriterien behandle ich jetzt auch Patienten als SLE, die früher die Diagnose nicht erhalten hätten.	2%	20%	52%	17%	9%
Durch die Einführung der neuen Klassifikationskriterien ist der Anteil von SLE-Patienten, die ich mit Biologika behandle, größer geworden.	2%	10%	50%	28%	10%
Die SLICC-Klassifikationskriterien ermöglichen die frühere Erkennung von SLE und damit den früheren Beginn der Therapie.	4%	55%	32%	5%	4%
Die neuen Klassifikationskriterien des SLE stellen gegenüber den alten Kriterien einen Fortschritt dar.	6%	59%	22%	6%	7%

Die Abgrenzung zu anderen Rheumatischen Erkrankungen ist mit Hilfe der neuen Kriterien einfacher geworden.	5%	40%	39%	7%	9%
Die immunologischen Kriterien haben die gleiche Aussagekraft wie die klinischen Kriterien.	3%	37%	48%	6%	6%

Folgende Parameter aus den KK finde ich für meine Diagnosestellung eines SLE...

	Besonders wichtig	->	->	->	Sehr unwichtig	Kann ich nicht beurteilen
Akuter Hautlupus	38%	37%	20%	4%	0%	0%
Chronisch-cutaner LE	11%	38%	38%	10%	3%	0%
Orale oder nasale Ulcera	12%	42%	34%	11%	1%	0%
Nicht vernarbende Alopezie	13%	38%	39%	10%	1%	0%
Synovitis (> zwei Gelenke)	28%	52%	17%	2%	1%	0%
Serositis	60%	36%	3%	1%	0%	0%
Nierenbeteiligung	87%	10%	2%	0%	1%	0%
Neurologische Beteiligung	54%	33%	11%	2%	0%	0%
Thrombozytopenie	34%	48%	18%	0%	0%	0%
Leuko- oder Lymphopenie	39%	48%	12%	1%	0%	0%
Antinukleäre Antikörper (ANA)	64%	25%	9%	2%	1%	0%
ds-DNA-Antikörper	88%	9%	2%	0%	1%	0%
Anti-Sm-Antikörper	56%	37%	5%	1%	1%	0%
Anti-Phospholipid-Antikörper	34%	52%	12%	2%	0%	0%
Erniedrigtes Komplement	65%	27%	5%	3%	0%	0%
Positiver Coombs-Test	14%	48%	30%	7%	1%	0%

9.6 Wie wichtig sind nach Ihrer Ansicht die folgenden Faktoren als treibende Kraft für die Entwicklung neuer Klassifikationskriterien rheumatischer Erkrankungen?

Tabelle 22: Treibende Kräfte für die Entwicklung neuer Klassifikationskriterien rheumatischer Erkrankungen

	Sehr wichtig	Eher wichtig	Eher nicht wichtig	Sehr unwichtig	Kann ich nicht beurteilen
Der wissenschaftliche Fortschritt in der medizinischen Grundlagenforschung	39%	32%	24%	4%	1%
Der wissenschaftliche Fortschritt in der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen	53%	40%	6%	0%	1%
Der wissenschaftliche Fortschritt in der Entwicklung neuer Medikamente	34%	48%	15%	3%	1%
Die unbefriedigt gelösten Probleme von Patienten	21%	41%	27%	8%	3%
Die Interessen der pharmazeutischen Industrie	14%	26%	32%	22%	6%
Die Interessen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften	17%	50%	25%	8%	1%
Die Interessen von Selbsthilfeorganisationen (z.B. der Rheumaliga)	7%	34%	45%	13%	2%
Die Interessen der Kostenträger (Krankenkassen etc.)	5%	22%	44%	26%	2%
Die Interessen der Gesundheitspolitik	5%	23%	39%	30%	3%
Andere Interessen (bitte nennen!): Interessen des Forschenden, Interessen des Arztes, Individuelle Patienteninteressen					

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angaben der Quellen gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den

Ricarda Schlieker

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keinen vorausgegangenen Promotionsversuch unternommen habe, und dass kein Promotionsversuch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung läuft.

Halle (Saale), den

Ricarda Schlieker

Danksagungen

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Hilfsbereitschaft bedanken. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich besonders bedanken.

Großen Dank auch an Frau B. Gundelach, Referentin des Vorstandes der DGRh, für die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung der Umfrage und an alle Rheumatologen die an der Befragung teilgenommen haben.

Bei meiner Mutter, meinem Vater, meiner Schwester und meiner Großmutter, denen ich diese Arbeit widmen möchte, bedanke ich mich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines gesamten Studiums und bei dem Verfassen dieser Arbeit.