

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KORRELATION RHEUMATOIDE ARTHRITIS-  
SPEZIFISCHER AUTOANTIKÖRPER MIT DER  
KRANKHEITSAKTIVITÄT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Ruth Louise Ingrid Frieser

2018



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KORRELATION RHEUMATOIDE ARTHRITIS-  
SPEZIFISCHER AUTOANTIKÖRPER MIT DER  
KRANKHEITSAKTIVITÄT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Ruth Louise Ingrid Frieser

2018

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Fleck
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. habil. Achim Benditz
Tag der mündlichen Prüfung:	02.07.2018

Für Monika und Klaus.

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Rheumatoide Arthritis.....	6
1.1.1. Definition und Epidemiologie.....	6
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.1.3. Diagnostik.....	8
1.1.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung .....	8
1.1.3.2. Labor.....	8
1.1.3.3. Disease Activity Score 28 (DAS28) .....	9
1.1.3.4. Bildgebung.....	10
1.1.3.5. Extraartikuläre Manifestationen und Komorbiditäten .....	11
1.1.3.6. ACR/EULAR Kriterien .....	11
1.1.4. Therapie .....	13
1.1.4.1. Leitlinien und Empfehlungen .....	13
1.1.4.2. NSAR und Glukokortikoide .....	14
1.1.4.3. DMARDs .....	14
1.1.4.4. Biologika.....	15
1.2. Rheumatoide Arthritis spezifische Antikörper .....	16
1.2.1. Rheumafaktor.....	16
1.2.2. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA).....	17
1.2.3. Weitere Antikörper.....	19
<b>2. Problemstellung .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1. Auswahl der Patienten .....	21
3.2. Datensammlung und Eingabeparameter .....	21
3.3. Laborverfahren.....	24
3.4. Auswertung der Daten und statistische Analysen.....	24
3.4.1. Beschreibung der Studienpopulation .....	24
3.4.2. Feststellung der Tendenzen.....	24
3.4.3. Aufteilung der Patienten nach Rituximab-Einnahme .....	25
3.4.4. Berechnung der Korrelationen.....	25
3.4.4.1. Wahl eines geeigneten Korrelationskoeffizienten .....	25
3.4.4.2. Vorgehen in den Gruppen mit und ohne Rituximab .....	26
3.4.5. Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten .....	27
3.4.5.1. Einteilung nach Korrelation .....	27
3.4.5.2. Mann-Whitney-U Test.....	28

3.4.5.3.	Chi-Quadrat und Exakter Fisher-Test.....	29
3.4.6.	Auswirkung der Entzündungsaktivität auf die Korrelation .....	29
3.4.7.	Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss .....	30
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
4.1.	Beschreibung der Studienpopulation .....	31
4.2.	Korrelationen .....	31
4.2.1	Gruppe ohne Rituximab.....	31
4.2.1.1.	Anti-CCP-Antikörper und DAS28.....	32
4.2.1.2.	Anti-MCV-Antikörper und DAS28 .....	32
4.2.1.3.	Rheumafaktor und DAS28.....	32
4.2.1.4.	CRP und DAS28.....	33
4.2.1.5.	BSG und DAS28.....	33
4.2.1.6.	Übersicht der Korrelationen.....	33
4.2.2.	Gruppe mit Rituximab .....	34
4.2.2.1.	Anti-CCP-Antikörper und DAS28.....	34
4.2.2.2.	Anti-MCV-Antikörper und DAS28 .....	34
4.2.2.3.	Rheumafaktor und DAS28.....	34
4.2.2.4.	CRP und DAS28.....	35
4.2.2.5.	BSG und DAS28.....	35
4.2.2.6.	Übersicht der Korrelationen.....	35
4.3.	Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten .....	36
4.3.1.	Gruppe ohne Rituximab.....	36
4.3.1.1.	Mann-Whitney U Test .....	36
4.3.1.2.	Chi-Quadrat-Test .....	40
4.3.2.	Gruppe mit Rituximab .....	41
4.3.2.1.	Anti-MCV-Antikörper .....	41
4.3.2.1.1.	Mann-Whitney-U Test .....	41
4.3.2.1.2.	Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test.....	42
4.3.2.2.	Anti-CCP-Antikörper.....	44
4.3.2.2.1.	Mann-Whitney-U Test .....	44
4.3.2.2.2.	Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test.....	46
4.4.	Auswirkung der Entzündungsaktivität auf die Korrelation .....	47
4.5.	Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss .....	51
4.5.1.	Beschreibung der Untergruppenpopulation .....	51
4.5.2.	Korrelationen .....	52
4.5.2.1.	Anti-CCP-Antikörper und DAS28.....	52
4.5.2.2.	Anti-MCV-Antikörper und DAS28 .....	52
4.5.2.3.	Rheumafaktor und DAS28.....	52
4.5.2.4.	CRP und DAS28.....	53

4.5.2.5.	BSG und DAS28.....	53
4.5.2.6.	Übersicht der Korrelationen.....	53
4.5.3.	Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten .....	54
4.5.3.1.	Mann-Whitney-U Test.....	54
4.5.3.2.	Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test .....	56
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
5.1.	Studienpopulation .....	57
5.2.	Anti-MCV-Antikörper .....	57
5.3.	Anti-CCP-Antikörper.....	59
5.4.	Rheumafaktor.....	60
5.5.	Höhere Korrelation bei stärkerer Entzündung .....	61
5.6.	Einfluss einer Therapie mit Rituximab .....	62
5.7.	Krankheitsdauer .....	64
5.8.	Limitierende Faktoren der Studie .....	64
5.8.1.	Vergleich von Tendenzen .....	64
5.8.2.	Testauswahl .....	65
5.8.3.	Einfluss anderer Medikamente .....	65
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	
	<b>Lebenslauf</b>	



## Abkürzungsverzeichnis

---

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptid/Protein-Antigene
ACR	American College of Rheumatology
AKA	Anti-Keratin Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-CCP-AK	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
Anti-MCV-AK	Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
APF	Anti-Perinukleäre Faktoren
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclisches citrulliniertes Peptid
CDAI	Clinical disease activity index
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score 28
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIP	Distale Interphalangealgelenke
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DNA	Deoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
HLA	Humane Leukozyten Antigene
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQR	Interquartile range
MCP	Metacarpophalangealgelenke
M-CSF	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
MCV	Mutiertes citrulliniertes Vimentin
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenke
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PIP	Proximale Interphalangealgelenke

RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RTX	Rituximab
SDAI	Simplified disease activity index
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VAS	Visuelle Analogskala

# 1. Einleitung

## 1.1. Rheumatoide Arthritis

### 1.1.1. Definition und Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-inflammatorische, autoimmunvermittelte Erkrankung, die hauptsächlich die kleinen Gelenke der Hände und Füße betrifft und mit synovialer Entzündung sowie Gelenkschwellung und -schmerzen einhergeht. Im schubweise progredienten Krankheitsverlauf kann es zu schweren, fortschreitenden Gelenkdestruktionen kommen, die zu einer zunehmenden Funktionseinschränkung und Abnahme der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führen. Außerdem können extraartikuläre Manifestationen, z.B. Rheumaknoten, Vaskulitiden und Lungenerkrankungen, vorkommen. Systemische Komorbiditäten, z.B. Myokardinfarkte und Schlaganfälle, treten verstärkt auf. Insgesamt ist die Lebenserwartung der RA-Patienten vermindert (1–5).

Mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5 - 1% ist die RA die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung (6). In Deutschland sind nach Daten der DEGS1-Studie des Robert-Koch-Instituts 2,5% der 18 - 79-jährigen Menschen betroffen (Stand 2015) (7). Frauen erkranken etwa 2 - 3 Mal häufiger an RA als Männer. Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter an, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr (1,6,7).

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Rheumatoiden Arthritis ist nicht vollständig geklärt. Nach heutigem Wissensstand sind sowohl genetische und epigenetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse für die Krankheitsentwicklung verantwortlich. Der genetische Einfluss konnte mit Hilfe von Zwillingsstudien gezeigt werden, bei denen eine 15 - 30% Konkordanz bei Monozygotie gefunden wurde (8). Bei einer positiven Familienanamnese steigt das Risiko zur Entwicklung einer RA (je nach Studie 2 - 5 mal höheres Risiko) (2,9), die Erblichkeit wird auf ca. 40 - 65% geschätzt (2,10). Mehrere Gen-Loci wurden mit einem Risiko für RA in Verbindung gebracht. Als hauptverantwortlich wurde das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA-System) (vor allem HLA-DRB1) identifiziert (2,8,11). Die sogenannten „*shared epitope*“ tragen, vor allem bei Homozygotie, zur Krankheitsentstehung und Schwere der Erkrankung bei (1,2,11).

Des Weiteren spielen epigenetische Vorgänge bei der Pathogenese eine Rolle und sind Bestandteil aktueller Forschung. Über verschiedene Mechanismen, z.B. DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung, werden hierbei Genetik und Umwelteinflüsse verknüpft (2,12).

Der wichtigste Risikofaktor aus der Umwelt ist das Rauchen. Mehrere Studien belegen, dass mit zunehmender Konsummenge und – dauer vor allem das Risiko für die Entwicklung einer *anti citrullinated peptide antibodies* (ACPA-) positiven RA ansteigt (8). Weiterhin gilt ein niedriger sozioökonomischer Status als RA-begünstigend (6,13) und auch das orale, bronchiale und gastrointestinale Mikrobiom, sowie eine Assoziation zur Parodontitis scheinen eine Rolle zu spielen (2,8).

Auch die Pathogenese ist bis heute nicht vollständig verstanden. Unbekannte Triggermechanismen (postuliert wird unter anderem ein Molekulares Mimikry bei Epstein-Barr-Virus, Cytomegalie-Virus oder E. coli, sowie Citrullinierung humaner Peptide im Rahmen entzündlicher Vorgänge in der Lunge) führen zu einem Verlust der Immuntoleranz und der Bildung von Autoantikörpern (1,8). Diese tragen direkt durch Aktivierung von Makrophagen und Immunkomplexbildung mit Bindung von Komplement und Freisetzung von chemotaktischen Faktoren zur Entzündung bei (11). Des Weiteren wirken sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem an der Krankheitsentstehung mit. Vor allem durch wechselseitige Interaktion und Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. Interleukinen [IL-1, IL-6] und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ]) sind unter anderem Makrophagen, autoreaktive T-Helferlymphozyten und B-Zellen beteiligt (1,2,8).

Als Motor auf dem Weg zur manifesten Arthritis dient die synoviale Hyperplasie und Synovialitis. In dem normalerweise eher zellarmen Synovialraum der Gelenke findet eine immunologische Dysregulation statt. Eine massive leukozytäre Infiltration, sowie aktivierte Makrophagen und semiautonome, invasive synoviale Fibroblasten fügen dem Knorpel durch Produktion von Zytokinen und Proteinase (z.B. Matrix-Metalloproteinasen und Kathepsine) direkten Schaden zu. Darüber hinaus kann weniger Knorpel repariert werden, da es durch eine gesteigerte Apoptoserate zu einem Verlust von Chondrozyten kommt.

Schließlich führt die anhaltende und zunehmende Entzündung wiederum vor allem durch Interleukine, TNF $\alpha$  und Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (M-CSF) zur Differenzierung und Invasion von Osteoklasten, was in einem gesteigerten Knochenabbau resultiert (2,8,14). Schlussendlich mündet dies alles in einer manifesten Arthritis mit Schwellung, Schmerz, Steifigkeit und destruktiver Verformung der Gelenke.

### **1.1.3. Diagnostik**

#### **1.1.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

Typischerweise stellen sich RA-Patienten mit relativ kurzfristig aufgetretenen Schmerzen und Schwellungen in mehreren Gelenken zum ersten Mal bei einem Arzt vor. Hauptsächlich betroffen sind kleine Gelenke, vor allem Metacarpophalangeal- (MCPs), proximale Interphalangeal- (PIPs) und Zehengrundgelenke (Metatarsophalangealgelenke, MTPs) sowie Handgelenke. Eher nicht betroffen sind die distalen Interphalangealgelenke II - IV (DIPs). Die Verteilung ist meist symmetrisch. Klinisch fällt ein schmerzhafter Händedruck, das sogenannte Gaenslen-Zeichen, auf. Außerdem kann eine über 30 Minuten anhaltende Morgensteifigkeit in einzelnen Gelenken auftreten. Dazu kommen unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, nächtliches Schwitzen, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Myalgien. Auch manifestieren können sich ein Karpaltunnelsyndrom, Tendovaginitis, Bursitis oder Rheumaknoten. Darunter versteht man noduläre Verdickungen, die in Sehnen oder subkutan, besonders an den Streckseiten der Gelenke, gelegen sind. Am Anfang präsentiert sich das Bild eher unspezifisch, weshalb andere Gründe für Arthritis, z.B. eine reaktive Arthritis, Psoriasis-Arthritis, infektiöse Arthritis, aktivierte Arthrosen, Hämochromatose oder Arthritis urica, bedacht und ausgeschlossen werden müssen (1,2,15,16).

#### **1.1.3.2. Labor**

Unterstützt wird die klinische Untersuchung durch Labordiagnostik. Da es sich bei der RA um ein entzündliches Geschehen handelt, stehen die unspezifischen Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) am Anfang der Diagnostik. Die Blutsenkung kommt aufgrund des im Vergleich zum Plasma höheren spezifischen Gewichts der Erythrozyten zustande. So kommt es zu Zusammenlagerung und Sedimentierung von Erythrozyten im ungerinnbar gemachten Blut. Eine Beschleunigung wird unter anderem durch Akute-Phase-Proteine, vor allem Fibrinogen, und Immunglobuline hervorgerufen. Sie reduzieren die Abstoßung aufgrund negativer Oberflächenspannung unter den roten Blutkörperchen, so dass sich größere sogenannte „Rouleaus“ bilden können, die schneller sinken (16). Die BSG ist ein unspezifischer Indikator für Entzündungen und Gewebszerfall, der darüber hinaus auch unzuverlässig sein kann, da er abhängig von vielen Faktoren (unter anderem Alter, Geschlecht und Beschaffenheit der Erythrozyten) ist (1).

CRP, ein Akute-Phase-Protein, wird Interleukin-6-abhängig in der Leber synthetisiert und unterstützt durch Opsonierung von Pathogenen die Immunantwort. Es reagiert im Vergleich zur

BSG schneller auf akute Infektionen und wird weniger durch äußere Faktoren beeinflusst, ist aber auch unspezifisch (1).

Eine Erhöhung von CRP und BSG spricht also für ein entzündliches Geschehen im Rahmen der RA und ist ein gewisses Aktivitätszeichen, normale Serumspiegel schließen eine RA aber nicht aus. Dennoch besitzen die beiden Parameter einen diagnostischen Stellenwert, da sie einen ersten Hinweis auf ein entzündliches Geschehen liefern können, eine Beurteilung der Aktivität der Entzündung auch im Verlauf ermöglichen und darüber hinaus beide mit radiologischen Veränderungen wie Erosion der Gelenke korrelieren (1,2,16,17). Mehr diagnostische Sicherheit und Spezifität bieten aber immunologische Befunde im Sinne von Antikörpern. Den RA-spezifischen Antikörpern wird ein eigener Abschnitt gewidmet (s.u.).

### **1.1.3.3. Disease Activity Score 28 (DAS28)**

Um die Krankheitsaktivität der RA im individuellen Patienten bewerten und verfolgen zu können und sie für den Vergleich in klinischen Studien zu objektivieren, wurden mehrere Scores erarbeitet, unter anderem der *simplified disease activity index* (SDAI) und der *clinical disease activity index* (CDAI) (2). Am besten in Deutschland etabliert und für diese Studie genutzt wurde der *disease activity score 28* (DAS28). Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung des 1990 eingeführten DAS, der anhand prospektiver Erfassung klinischer Therapieentscheidungen und diverser klinischer und laboratorischer Variablen entwickelt wurde (18,19). Der DAS28 unterscheidet genauso signifikant zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität, ist aber im klinischen Alltag leichter zu handhaben und wurde zusätzlich hingehend einer Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung untersucht, von welcher er sich unbeeinflusst zeigte (20).

In die Berechnung fließen die BSG, eine generelle Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand einer visuellen Analogskala (VAS) durch den Patienten selbst, sowie jeweils die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke ein. Berücksichtigt werden 28 Gelenke, die bei einer RA typischerweise betroffen sind. Dabei handelt es sich um Kniegelenke, Schultergelenke, Ellenbogengelenke, Handgelenke, Metacarpophalangealgelenke und proximale Interphalangealgelenke (20). Anhand einer Formel werden Punktwerte zwischen 0 und 10 errechnet. Ein Ergebnis von 0 – 3,2 spricht für eine Remission oder geringe Krankheitsaktivität, 3,2 – 5,1 für eine mittlere und 5,1 – 10 für eine hohe Krankheitsaktivität. Korrelationen zwischen Progression der Gelenkschäden und Funktionsbeeinträchtigung mit

hohen Werten in Aktivität-Scores konnte gezeigt werden und bestätigen die Berechtigung dieser Scores (2).

#### **1.1.3.4. Bildgebung**

Verschiedenste Arten von Bildgebung werden bei der RA eingesetzt. Am häufigsten genutzt werden das Röntgen, der Ultraschall und die Magnetresonanztomographie (MRT) (21). Röntgen-Aufnahmen von Händen, Vorfüßen und der Halswirbelsäule gehören nach wie vor zur Standard-Untersuchung am Beginn und im Follow-up der Erkrankung (1,22). Dabei fallen normalerweise als erstes Veränderungen an den MCPs, MTPs, PIPs und Processus styloideus und ulnaris auf. Dort zeigen sich zunächst gelenknahe Osteoporose und Weichteilödeme. Später können die mehr charakteristischen Zeichen Gelenkverschmälerung, Knochenerosionen, Gelenksdestruktion, Subluxation und Ankylose detektiert werden (16,21,23). Ein bedeutendes Manko weist das konventionelle Röntgen in frühen Krankheitsstadien auf, da hier oft die pathologischen Knochenerosionen noch nicht sichtbar werden (21). So kam es zum Bedeutungsgewinn von MRT und Ultraschall-Untersuchung, die schon bis zu 2 Jahre früher Hinweise auf eine Gelenkbeteiligung liefern (1,24).

Ein Gelenk-*ultraschall* von Händen und Füßen im B- und Power-Doppler-Mode kann subklinische Synovitis und frühzeitige Knochenerosionen erfassen und so als ergänzendes Mittel für Diagnostik, sowie Monitoring und Optimierung der Therapie dienen (25). Sonographisch können vor allem Weichteilveränderungen wie z.B. eine Verdickung der Synovia, Schleimbeutelanschwellung, Sehnenveränderungen oder freie Flüssigkeit im Gelenk dargestellt werden. Die Bildgebung ist kostengünstig, schnell und fast uneingeschränkt verfügbar und erlaubt eine unkomplizierte Betrachtung mehrerer Gelenke. Limitiert wird die Aussagekraft durch eingeschränkte Reliabilität aufgrund der Abhängigkeit von der Expertise des Untersuchers, was durch mehr Standardisierung und Scoring-Systeme in Zukunft verbessert werden soll (26–28). Außerdem können Ultraschallwellen keine Knochen durchdringen, so dass bestenfalls die oberflächlichste Schicht beurteilbar ist (21,27).

Alle bei der RA betroffenen Strukturen (Weichteile, Knochen und Knorpel) werden bei einem Kontrastmittel-MRT erfasst. Sensitiv und beizeiten können Inflammation und Erosionen nachgewiesen werden. Ein Knochenmarködem gilt als Frühzeichen und Prädiktor für eine RA mit Gelenkschäden (1,2,21,27). Nachteile der Untersuchung sind nach wie vor die hohen Kosten, die begrenzte Verfügbarkeit und die Einschränkungen bei der Durchführbarkeit

(metallische Implantate, Dauer). Durch Entwicklung neuer Techniken sollen diese Limitationen behoben werden (21).

Die Bildgebung mit der höchsten Sensitivität, vor allem auch in sehr frühen Stadien der RA, ist aktuell also die Magnetresonanztomographie. Durch Weiterentwicklung und Standardisierung könnte sie zusammen mit der Sonographie das momentan noch als Norm etablierte Röntgen ablösen (16,28).

#### **1.1.3.5. Extraartikuläre Manifestationen und Komorbiditäten**

Wie eingangs erwähnt manifestiert sich die RA nicht nur an den Gelenken, sondern auch an verschiedenen inneren Organen und führt zu diversen Komorbiditäten. Am häufigsten betroffen sind die Haut (Rheumaknoten), das Herz (Perikarditis und Herzklappenveränderungen), die Lunge (Pleuritis, intrapulmonale Rheumaknoten, interstitielle Lungenerkrankungen) und das Auge (Keratoconjunctivitis sicca, Episkleritis, Skleritis). Seltener finden sich auch Schäden an der Niere (Glomerulonephritis, sekundäre Amyloidose) und dem Nervensystem (Polyneuropathie) (1,22,29). Auch Lymphome treten signifikant häufiger auf (30,31). Vaskulitiden nehmen eine gewisse Sonderrolle ein, da sie zugleich selbst extraartikuläre Manifestation und häufig zugrunde liegende Ursache der anderen extraartikulären Manifestationen sind (29). Die gesteigerte Mortalität der RA-Patienten ist letztlich hauptsächlich auf ein bis zu 1,5-fach höheres kardiovaskuläres Risiko zurückzuführen. Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Schlaganfälle werden vermehrt beobachtet (1,22,32–35). Einige Komplikationen jedoch, z. B. vermehrte Infektanfälligkeit und Steroid-induzierter Diabetes mellitus, sind natürlich auch auf die RA-Therapie zurückzuführen (36,37). Insgesamt ergibt sich also eine ganze Bandbreite an zusätzlichen Manifestationen, die man bei der Diagnostik im Hinterkopf behalten sollte.

#### **1.1.3.6. ACR/EULAR Kriterien**

Wie bei vielen Erkrankungen wurden auch bei der RA Klassifikationsmerkmale entwickelt. Diese wurden zwar für die Etablierung homogener Studienkohorten validiert, im klinischen Alltag jedoch auch für die Diagnosestellung verwendet. Das *American College of Rheumatology* (ACR) und die *European League Against Rheumatism* (EULAR) publizierten 2010 erneut eine überarbeitete Form dieser Kriterien. In dieser Neuauflage zeigt sich ein Wandel mit Fokus auf die Erkennung einer RA im Frühstadium, um rechtzeitig adäquat zu therapieren und Folgeschäden zu vermeiden. So sind im Gegensatz zur Fassung von 1987 keine



radiologischen Auffälligkeiten berücksichtigt, wohl aber Entzündungsparameter und ACPAs (38). Tabelle 1 zeigt die aktuell gültigen ACR/EULAR Kriterien zur Klassifikation der RA. Die Punkte in den vier Kategorien A – D werden addiert. Ab einem Wert von  $\geq 6$  kann eine RA diagnostiziert werden (1,3).

<b>2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis</b>		
<b>Zielpopulation</b>	1, Patient hat mind. 1 Gelenk mit definitiver Synovitis (Schwellung)	
	2, Synovitis ist nicht durch eine andere Erkrankung erklärt	
<b>Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Punkte</b>
A, Schwellung/Druckschmerz an Gelenken	1 großes Gelenk	0
	2 – 10 große Gelenke	1
	1 – 3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
	4 – 10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
	>10 Gelenke (mind. 1 kleines Gelenk)	5
B, Serologie	RF und ACPA negativ	0
	RF oder ACPA niedrig positiv	2
	RF oder ACPA hoch positiv	3
C, Akute Phase	CRP und BSG normal	0
	CRP oder BSG erhöht	1
D, Dauer	< 6 Wochen	0
	$\geq 6$ Wochen	1

*Tabelle 1 2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis*

## 1.1.4. Therapie

### 1.1.4.1. Leitlinien und Empfehlungen

Wegen den schweren individuellen und gesellschaftlichen Folgen der RA wird einer optimalen Therapie große Bedeutung beigemessen. Eine Heilung ist langfristig (noch) nicht möglich, wohl aber eine Verzögerung der Progression, sowie Reduktion von Symptomen und Komplikationen. Da Inflammation schon in der Initialphase als Motor für Gelenkzerstörung, Spätfolgen und Komorbiditäten dient, sollen Patienten möglichst früh, d.h. innerhalb von 3 Monaten nach Krankheitsbeginn, einer effektiven, krankheitsmodifizierenden Therapie zugeführt werden (1,2,39,40). Auch sollte diese Therapie in regelmäßigen Abständen durch Erfassung der Krankheitsaktivität kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden (40,41).

Auf Basis der 2010 veröffentlichten EULAR-Empfehlungen wurde 2012 von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie eine S1-Leitlinie zur sequentiellen medikamentösen Therapie der RA publiziert. Folgendes Vorgehen wird angeraten: Gemäß dem Stichwort „*hit it hard and early*“ (hart und früh angreifen) soll das, der Gruppe der *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) zugehörige, Medikament Methotrexat (MTX) als Standard-Basistherapie in Kombination mit Prednisolon, welches die Wirklatenz von MTX überbrückt, schon bei Diagnosestellung gegeben werden. Dieser frühe Einsatz des Immunsuppressivums ist Prognose bestimmend (2). Bei unzureichendem Ansprechen sollte nach spätestens 12 Wochen eine DMARD-Kombinationstherapie eingesetzt werden. Wenn auch dies die Krankheitsaktivität nicht im gewünschten Maße senkt, wird spätestens nach 6 Monaten der Einsatz eines Biologikums plus MTX empfohlen. Bei weiterhin ausbleibendem Erfolg sollte nach 3 - 6 Monaten ein Wechsel zu einem alternativen Biologikum erfolgen. Wenn eine Remission lange genug anhält, kann eine kontrollierte Reduktion der Basistherapie versucht werden (40–42). Diese Leitlinie wird momentan (März 2018) auf ihre Aktualität überprüft, so dass gegebenenfalls bald Änderungen am Logarithmus erscheinen können. Auch befinden sich verschiedene neue Medikamente in klinischer Erprobung, so zum Beispiel Januskinase-Inhibitoren (40,41,43).

Unterschieden wird die Langzeittherapie von der Behandlung eines akuten Schubes, in der es hauptsächlich um die schnelle Kontrolle der Symptome und Eindämmung der akut aufgeflamnten Entzündung geht. Hierzu dienen nichtpharmakologische Maßnahmen wie Kälteanwendungen und Bewegungstherapie, sowie der Einsatz von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und relativ hoch dosierten Glukokortikoiden (20 – 50mg/d Prednisolon) (1,22,44).

Neben der pharmakologischen Therapie verbessern physikalische Maßnahmen, wie Kryotherapie, Krankengymnastik und Ergotherapie die Symptomatik und Lebensqualität und schützen durch Erhalt der Bewegungsfähigkeit vor Kontrakturen und Muskelatrophie (1,15,45).

#### **1.1.4.2. NSAR und Glukokortikoide**

Nichtsteroidalen Antirheumatika kommt vor allem in der symptomatischen Therapie der Schmerzen im akuten Schub Bedeutung zu. Einen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat der Einsatz dieser Medikamente nicht (2). Präparat-Beispiele für unselektive Cyclooxygenase-(COX) Hemmer sind Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen, für selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe) Celecoxib oder Etoricoxib. Wegen diversen Nebenwirkungen, vor allem einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und gastrointestinalen Ulzera, sollten diese Arzneimittel nur kurzfristig eingesetzt werden und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden (1,22,40,44).

Glukokortikoide werden seit über 60 Jahren in der RA-Therapie eingesetzt. Die Indikation zur Gabe von Steroiden besteht bei einer akuten RA. Zunächst sollte relativ hoch dosiert zur Bekämpfung der akuten Inflammation und Überbrückung der Wirklatenz der Basistherapeutika begonnen werden. Dann kann das Medikament stufenweise reduziert und abgesetzt werden. Bei hochaktiver RA kann eine begleitende niedrigdosierte Prednisolon-Therapie längerfristig angezeigt sein und hat auch einen krankheitsmodifizierenden Benefit. Die bekannten Nebenwirkungen und Kontraindikationen (z.B. Osteoporose, Steroid-induzierter Diabetes, Infektanfälligkeit) einer Steroid-Therapie sollten unbedingt beachtet werden, sowie erforderliche Kontrollen und Osteoporoseprophylaxe regelmäßig durchgeführt werden (1,2,22,40,41,43).

#### **1.1.4.3. DMARDs**

*Disease Modifying Antirheumatic Drugs* werden dank ihrer namensgebenden krankheitsmodifizierenden Wirkung schon früh als Basistherapeutika der RA eingesetzt. Es besteht eine Latenz bis zum Wirkungseintritt von mehreren Wochen. Mittel der Wahl zur Primärtherapie ist der Folsäureantagonist Methotrexat. MTX ist gut verträglich, wirksam und vermindert darüber hinaus das Herzinfarktrisiko. Alternativen bei Unverträglichkeit oder zur Kombination bei ungenügender Wirksamkeit sind andere Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Leflunomid, sowie Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Cyclophosphamid.

Selbstverständlich müssen bei jedem Präparat die individuellen Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Substitutionen sowie Konzeptionsschutz beachtet werden (1,41,46).

#### **1.1.4.4. Biologika**

Seit den 1990ern auf dem Markt sind sogenannte Biologika. Darunter versteht man rekombinant hergestellte Antikörper/-fragmente, die ein zielgerichtetes Eingreifen in immunologische Prozesse erlauben (1,15). Ihr Einsatz in der Behandlung der RA konnte in den letzten Jahren sehr gute Erfolge nachweisen. Unter anderem wurde das Fortschreiten von Gelenkdestruktion verhindert und die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt (47,48). Da neben der starken Wirkung auch gravierende Nebenwirkungen, z.B. gehäufte Infektionen und Reaktivierung einer Tuberkulose, auftreten können, sind regelmäßige Vor- und Kontrolluntersuchungen unerlässlich (22,43,46,49). Auch aufgrund immer noch beträchtlicher Therapiekosten und verhältnismäßig geringer Langzeiterfahrungen ist der Einsatz von Biologika bisher erst bei schweren und therapieresistenten Verlaufsformen vorgesehen. Außerdem sollte für eine optimale Wirkverstärkung immer eine Kombination mit einem DMARD (zumeist MTX) erfolgen (22,40,43). Beispiele für Präparate sind die Anti-TNF $\alpha$ -Wirkstoffe Infliximab, Adalimumab und Etanercept, sowie die Interleukin-Rezeptorantagonisten Tocilizumab und Anakinra oder Rituximab und Abatacept, die an den B- bzw. T-Zellen ansetzen (1,2,43).

## 1.2. Rheumatoide Arthritis spezifische Antikörper

### 1.2.1. Rheumafaktor

1940 beschrieb der Norweger Erik Waaler die Hämagglutination-aktivierende Wirkung des Serums von Patient mit RA und entdeckte damit den Rheumafaktor (RF) (50). 1960 verdichteten sich Hinweise, dass es sich hierbei um einen von Plasmazellen geformten Antikörper handelt, der eine Rolle in der Pathogenese der RA spielt (51). Heute weiß man, dass Rheumafaktoren Autoantikörper vom IgM-, IgG-, IgE- oder IgA-Typ sind, die sich gegen das Fc-Fragment des körpereigenen IgG richten (1,52).

Polyklonale, niedrig-affine IgM-Rheumafaktoren werden im Rahmen der sekundären Immunantwort auch von Menschen gebildet, die nicht an einer RA erkranken. Bei RA-Patienten findet dann allerdings durch somatische Mutationen in den B-Zellen ein Isotopen-Switch statt, der zu Immunglobulinen mit erhöhter Affinität führt. Da sich dieser Switch außerhalb von Keimzentren in einem von entzündeter Synovia gebildetem Mikromilieu vollzieht, kann die natürliche Selbstausschleusung umgangen werden und es resultiert eine erhöhte Autoreaktivität dieser Lymphozyten und Antikörper. Stimuli, die identifiziert wurden B-Zellen zur RF-Produktion anzuregen, sind autoreaktive T-Zellen und körpereigene IgG, vor allem IgG-Antigen-Immunkomplexe. Auch Toll-like Rezeptoren (TLR) scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (52–54).

Rheumafaktoren sind auch direkt in die Pathogenese der RA involviert, indem sie die Inflammation der Synovia verstärken. Dies erreichen sie durch Erleichterung von Antigenpräsentation, Immunkomplexbildung, Komplementfixierung, Zytokin-Ausschüttung und Gewebsdestruktion (52,55).

Da gezeigt werden konnte, dass Rheumafaktoren schon Jahre vor Ausbruch der RA vorhanden sein können und offensichtlich ein Zusammenhang zur Pathogenese der RA besteht, wurde RF-Positivität 1987 in die RA-Diagnose Kriterien des ACR aufgenommen (38,56–59).

Heute wird bei Hinweisen auf eine rheumatoide Erkrankung routinemäßig das Blut der Patienten auf RF untersucht. Die Standardtests werden per Enzymimmunoassays (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, ELISA) oder Partikel-basierter Nachweismethoden (Nephelometrie und Turbidimetrie) durchgeführt (60–62). Initial liegt bei ca. 40% der RA-Patienten eine Seropositivität vor, im Laufe der Erkrankung steigt diese Zahl auf 70 - 80% (1,63,64). Allerdings gibt es durchaus auch RF-negative Varianten von RA, sowie Rheumafaktoren im Blut von Menschen vorkommen können, ohne dass jemals eine Erkrankung ausbricht. Des Weiteren sind RF nicht spezifisch für RA, sondern können auch bei

anderen Krankheiten vorhanden sein. Zu diesen Entitäten gehören u.a. Kollagenosen, Lebererkrankungen und chronische Infektionskrankheiten (1,62).

Je nach Verfahren und Quelle wird den RF eine Spezifität von ca. 80% und Sensitivität von ca. 65% zugestanden (60,64–66). Somit handelt es sich bei den RF nach wie vor um substantielle Marker in der Diagnostik der RA, die aber alleine nicht aussagekräftig genug sind und durch weitere Tests ergänzt werden sollten.

### **1.2.2. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA)**

In der Diagnostik der RA gelang mit der Entdeckung der citrullinierten Antigene ein großer Schritt nach vorne. Zunächst wurde 1964 von Nienhuis et al. eine Verknüpfung von Anti-Perinukleärfaktor (APF) und 1979 von Young et al. von Antikeratinantikörper (AKA) zur RA beobachtet. 1995 schließlich identifizierten Sebagg et al. citrullinierte Epitope des Filamente-aggregierenden Protein Filaggrin als die relevanten Antigene (67–71).

Citrullin ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die posttranslational von kalziumbindenden Enzymen, den Peptidylarginindeiminasen, aus Arginin gebildet wird. Citrullinierung an sich ist ein physiologischer Prozess, der z.B. bei der Umwandlung von Vimentin bei Apoptose oder von Filaggrin bei Differenzierungsvorgängen eine Rolle spielt. Durch Citrullinierung wird die Ladung der Proteine verändert, was sich auf ihre Struktur und damit intermolekulare Interaktionen auswirken kann (67,72,73).

In der Synovia, im entzündeten synovialen Gewebe und in synovialen Exosomen von RA-Patienten gibt es verschiedene citrullinierte Proteine, u.a. Fibrinogen und Vimentin, die als relevante Antigene für Autoantikörper dienen (67,74,75). Vimentin, ein Intermediärfilament, das am Aufbau des Zytoskeletts beteiligt ist, ist ein ubiquitär vorkommendes Protein. Ausgelöst durch Inflammation findet bei RA-Patienten eine Modifizierung und Citrullinierung von Vimentin, vor allem in apoptotischen Makrophagen, statt (72,76). Dieses mutierte, citrullinierte Vimentin (MCV) wurde als Zielantigen der seit 1994 bekannten Anti-Sa-Antikörper identifiziert (67,77).

Es wurde auch untersucht, welche Rolle ACPAs in der Pathogenese der RA spielen. Dazu wurden einige interessante Theorien und Ergebnisse bisher veröffentlicht. ACPAs können in Form von IgG, IgA oder IgM Isotypen auftreten und werden von frei zirkulierenden oder synovialen B-Zellen produziert. Auch wenn sie selbst die Krankheit nicht auslösen, tragen sie wahrscheinlich direkt zu deren Fortschritt durch Aktivierung von Makrophagen oder Osteoklasten bei (2,78). Der genaue Mechanismus, der zur Immunantwort in Form von ACPA-

Bildung führt, ist noch nicht geklärt. Allerdings ist es gut möglich, dass entzündliche Vorgänge in der Lunge eine Rolle spielen. Der Risikofaktor Rauchen, ein Zusammenhang von RA mit Lungenerkrankungen und gemeinsame citrullinierte Peptide in Lunge und Gelenken deuten darauf hin (1,2,8,79,80). Durch pathogenetische Umwelteinflüsse kann es lokal zu vermehrtem Zelltod oder gestörter Apoptose kommen, so dass das physiologisch bei Apoptose vorkommende citrullinierte Vimentin und andere modifizierte Proteine dort länger Kontakt zum Immunsystem bekommen können. Bei fehlender Toleranz könnte dies zur Bildung von Autoantikörpern führen (73,81). Auch eine Kreuzreaktion auf Parodontitis-assoziierte Bakterien, die citrullinierte Proteine produzieren, wurde postuliert (78,82). In Tierversuchen scheint die Bildung von Autoantikörpern als Reaktion auf citrullinierte Proteine, vermutlich durch Aktivierung von pathologischen B- und T-Zellen, direkt Arthritis induzieren zu können (83).

Auch ein Zusammenspiel mit Rheumafaktoren wurde als Beitrag zur Pathogenese postuliert. Immunkomplexe aus ACPAs und citrullinierten Antigenen werden vermehrt von Rheumafaktoren erkannt und führen zu erhöhten Produktion ebendieser und zusätzlich zu reichlich Komplement-Aktivierung und Zytokin-Ausschüttung. Daraus ergibt sich wiederum eine verstärkte Entzündung, die zu Gewebs-Citrullinierung und damit zur weiteren Bildung von ACPAs zu führen scheint. So ergibt sich ein Teufelskreis, in dem sich die verschiedenen Autoantikörper gegenseitig potenzieren (2,52,63).

Zur diagnostischen Testung von ACPAs werden ELISA verwendet. Als Antigene dienen das synthetische cyclische citrullinierte Peptid (CCP) und MCV. Mit diesen Assays lässt sich eine Sensitivität von ca. 65 - 70% und eine Spezifität von über 95% erreichen (1,67,68,84). Damit ist die Sensitivität der ACPAs in etwa vergleichbar mit der der Rheumafaktoren, die Spezifität aber ist deutlich höher.

Anti-CCP-Antikörper (Anti-CCP-AK) und Anti-MCV-Antikörper (Anti-MCV-AK) sind vor allem in frühen Stadien einer RA wichtige Marker. Bei Seropositivität besteht eine hohe prognostische Wahrscheinlichkeit im Verlauf an einer RA zu erkranken (84–86). Des Weiteren erbringen sie großen diagnostischen Zusatznutzen in RF-negativen Patienten und es wurde für ACPA-Positivität eine Korrelation zu schwereren Krankheitsverläufen und erosiven Gelenkdestruktionen gefunden (22,67,86–89).

Dies alles hat dazu geführt, dass der serologische Nachweis von ACPAs 2010 in die ACR/EULAR Diagnose-Kriterien für RA aufgenommen wurde (3).

### **1.2.3. Weitere Antikörper**

Es wurden im Laufe der Zeit weitere Antikörper identifiziert, die mit RA in Verbindung gebracht werden. Dazu zählen unter anderem anti-A2/anti-RA33, Anti-BiP, verschiedene Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-CarP-AK, Anti-citrulliniertes-Fibrinogen und Anti-citrinulierte- $\alpha$ -Enolase (1,67,68,82). Bisher wurde der Zusammenhang aber noch nicht ausreichend erforscht oder ist nicht stark genug, so dass diese Antikörper keinen Platz in der Routine-Diagnostik gefunden haben. Aus diesem Grund wurden sie nicht in diese Studie mit einbezogen.



## **2. Problemstellung**

Die Bedeutsamkeit einer frühen und akkuraten Diagnose einer RA für ihren Verlauf ist nun ausführlich erläutert worden. Entzündungsschübe früh zu erkennen und zu behandeln, um Gelenkdestruktion vorzubeugen, ist ein wichtiges Ziel. Es ist bekannt, dass es sich bei ACPAs und RF um Immunparameter mit besonderer Relevanz handelt, die schon vor Ausbruch der Erkrankung messbar sind und prognostischen Wert für einen erosiven Verlauf besitzen. Deswegen sind sie etablierte Kriterien für die Diagnose einer RA. Von großem Interesse ist nun das Verhalten dieser Antikörper im Fortgang der Krankheit. Sollte eine Korrelation zur Krankheitsaktivität bestehen, könnten Antikörper als Aktivitätsparameter genutzt werden und regelmäßige Blutkontrollen sinnvoll sein. Dann nämlich könnten Entzündungsschübe vorausgesagt werden und frühzeitig eine Anpassung der Medikation erfolgen, um die destruktive Auswirkung abzumildern. Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit die Korrelation der RA-spezifischen Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität eingehend untersucht werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Auswahl der Patienten**

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 78 Patienten eingeschlossen, die sich an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios Klinikum Bad Abbach wegen einer rheumatoiden Arthritis in Behandlung befanden. Auswahlkriterium war das Vorliegen einer RF-positiven, Anti-CCP-AK-positiven und/oder Anti-MCV-AK-positiven rheumatoiden Arthritis.

Bei den als geeignet identifizierten Patienten wurden retrospektiv von mehreren Ambulanzbesuchen oder stationären Aufenthalten Daten aus den Krankenakten und Arztbriefen entnommen. Als erster Zeitpunkt wurde der erste Besuch im Jahr 2011 festgesetzt. Die weiteren Daten wurden dann jeweils 3, 6, 12, 18 und 24 Monate danach erfasst.

Besonderes Augenmerk wurde auf diejenigen Patienten gelegt, bei denen die RF-positive, ACPA-positive RA beim ersten ausgewerteten Zeitpunkt initial in Bad Abbach diagnostiziert worden ist.

#### **3.2. Datensammlung und Eingabeparameter**

Zur Datensammlung und –verwaltung wurde eine Tabelle in Microsoft Office Excel 2007 © erstellt.

Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeteilt, in der zunächst Parameter erfasst wurden, die zur näheren Charakterisierung der Menschen und der Erkrankung beitragen sollten. Das waren folgende Merkmale:

1. Patienten – ID
2. Geburtsdatum
3. Alter bei Studieneinschluss in Jahren
4. Geschlecht
5. Größe in m
6. Gewicht in kg
7. Body-Mass-Index (BMI)  
Berechnet nach  $\text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$
8. Erste Symptome der RA
9. Initiale Diagnose

10. Datum der Erstdiagnose

11. Dauer der Erkrankung bei Studieneinschluss in Jahren

12. Erosiver Verlauf der RA

Zur Einteilung erosiver Verlauf (ja oder nein) wurden Röntgenbefunde möglichst zeitnah zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgewertet.

13. Abstand der Feststellung erosiv/nicht-erosiv zum Studieneinschluss in Tagen

Anschließend wurden Parameter festgelegt, die sukzessive für jeden Zeitpunkt (0, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate) bestimmt wurden. Diese Variablen sollten zur Analyse und Bearbeitung der Fragestellung beitragen und die RA und ihre Behandlung beschreiben. Zu jeweils 6 verschiedenen Zeitpunkten wurden folgende Merkmale erhoben:

1. Datum des Zeitpunkts

2. Abstand des Erfassungsdatums vom optimalen Zeitpunkt in Tagen

Da die Patienten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht auf den Tag genau nach den festgelegten Zeitabständen wieder in Behandlung waren, wurden Intervalle eingeführt, in denen der Zeitpunkt als erfüllt angesehen wurde. Als Grenze wurde jeweils die Hälfte der Zeit zwischen den festgelegten Abständen genommen.

3. Morgensteifigkeit: ja oder nein

4. Vorhandensein eines Röntgenbildes: ja oder nein

Die Blutwerte

5. Anti-CCP-AK in U/ml

Referenzbereich [ $< 17$  U/ml]; Cut-off bei 500 U/ml

6. Anti-MCV-AK in U/ml

Referenzbereich [ $< 20$  U/ml]; Cut-off bei 1000 U/ml

7. Rheumafaktor in U/ml

Referenzbereich [0 - 14 U/ml]

8. CRP in mg/l

Referenzbereich [0,5 - 5 mg/l]

9. Leukozyten /nl

Referenzbereich [4,3 – 10 /nl]

## Der DAS28 und seine Bestandteile

### 10. DAS28

### 11. Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm/h

Referenzbereich [0 – 20 mm/h]

### 12. Visuelle Analogskala zur Erfassung der Krankheitsaktivität in mm

Die Patienten wurden bei jedem Besuch gebeten, ihre aktuelle Krankheitsaktivität anhand einer visuellen Analogskala selbst einzuschätzen. Gemessen wird in 10er Intervallen von 0 bis 100 mm.

### 13. Schmerzhaftige Gelenke (0 – 28)

Bei der Feststellung des DAS28 werden folgende 28 Gelenke betrachtet: Kniegelenke, Schultergelenke, Ellenbogengelenke, Handgelenke, Metacarpophalangealgelenke und proximale Interphalangealgelenke.

### 14. Geschwollene Gelenke (0 – 28)

## Medikamentöse Behandlung

Beachtet wurden jeweils die letzten sieben Tage vor dem betrachteten Zeitpunkt

### 15. Einnahme von NSAR: ja oder nein

### 16. Einnahme von DMARD: ja oder nein

### 17. Einnahme von Biologika: ja oder nein

### 18. Einnahme von Rituximab (RTX) oder Abatacept: ja oder nein

T- und B-Zell-Rezeptor-Antagonisten wurden gesondert betrachtet

### 19. Einnahme von Prednisolon oder einem Äquivalent: ja oder nein

### 20. Prednisolon-Tagesdosis in mg

Zum Teil kam es vor, dass zu einzelnen Zeitpunkten die Laborwerte nicht abgenommen worden waren oder der ganze Zeitpunkt fehlte, da im vorgegebenen Intervall kein Besuch im Klinikum erfolgt war. Die entsprechenden Felder wurden frei gelassen.

### **3.3. Laborverfahren**

Alle Blutwerte wurden im Labor der Asklepios Klinik Bad Abbach gemessen.

Für die Ermittlung des Anti-MCV-Antikörpers wurde ein ELISA Verfahren der Firma Orgentec angewendet. Hierbei gibt es einen Normwert von < 20 U/ml und einen Cut-off bei 1000 U/ml, da über diesen Wert hinaus der Verdünnungsfehler zu groß wäre.

Für die Detektion und Bestimmung des Anti-CCP-Antikörpers wurde eine Chemilumineszenz durchgeführt. Verwendet wurde das Analysesystem COBAS® e411 der Firma Roche mit einem Normwert von < 17 U/ml und einem Cut-off bei 500 U/ml, wiederum aus dem Grund des zu großen Verdünnungsfehlers.

Der Rheumafaktor wurde anhand einer Turbidimetrie mit dem Analysesystem COBAS INTEGRA® 800 der Firma Roche ermittelt. Der Normwert beträgt hier <14 U/ml.

### **3.4. Auswertung der Daten und statistische Analysen**

Zur statistischen Auswertung wurden die Rohdaten in das Programm IBM SPSS Statistics 22 eingelesen. Graphische Darstellungen wurden ebenfalls in IBM SPSS Statistics 22 erstellt.

#### **3.4.1. Beschreibung der Studienpopulation**

Zunächst wurde die gesamte Studienpopulation hinsichtlich ihrer grundlegenden Merkmale charakterisiert. Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Median und Interquartilsabstand (*interquartile range*, IQR) bei schiefer Verteilung wurden in IBM SPSS Statistics 22 berechnet.

#### **3.4.2. Feststellung der Tendenzen**

Um den zeitlichen Verlauf darzustellen und eine mögliche Korrelation im zeitlichen Verlauf vergleichend messen zu können, wurden alle dafür relevanten Parameter (Anti-CCP-AK, Anti-MCV-AK, RF, CRP, BSG und der DAS28) wie im Folgenden beschrieben standardisiert. Für jeden Parameter und pro Patient wurden die Werte im Verlauf an den einzelnen Zeitpunkten untereinander verglichen und codiert auf 1 (steigt) oder -1 (fällt). Im Einzelnen wurde also verglichen wie folgt: Zeitpunkt 0 Monate auf Zeitpunkt 3 Monate, Zeitpunkt 0 Monate auf Zeitpunkt 6 Monate, 0 auf 12 Monate, 0 auf 18 Monate, 0 auf 24 Monate, 3 auf 6 Monate, 3 auf 12 Monate, 3 auf 18 Monate, 3 auf 24 Monate, 6 auf 12 Monate, 6 auf 18 Monate, 6 auf 24 Monate, 12 auf 18 Monate, 12 auf 24 Monate und 18 auf 24 Monate.

Bei fehlenden oder gleichbleibenden Werten wurde das Feld für die Tendenz frei gelassen. Es ergaben sich also pro Patient und Parameter maximal 15 Beobachtungen. So konnten Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Blutwerte und des DAS28 standardisiert über diese Tendenzen dargestellt werden. In den Abbildungen 1 und 2 ist eine solche Erhebung für den Anti-CCP-AK beispielhaft dargestellt.

	Zeitpunkt 0	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
	anti-CCP-AK [U/ml]	anti-CCP-AK [U/ml]	anti-CCP-AK [U/ml]	anti-CCP-AK [U/ml]	anti-CCP-AK [U/ml]	anti-CCP-AK [U/ml]
1	210	n.v.	79,9	n.v.	86,3	227
2	500	500	500	500	500	500
3	378,1	193,3	188,9	85,8	259,5	337,8
4	500	500	500	500	n.v.	n.v.

Abbildung 1 Ausgangswerte für die Feststellung der Tendenzen

	CCP03	CCP06	CCP012	CCP018	CCP024	CCP36
1		-1		-1	1	
2						
3	-1	-1	-1	-1	-1	-1
4						

Abbildung 2 Kodierung der Tendenzen

### 3.4.3. Aufteilung der Patienten nach Rituximab-Einnahme

Da zu erwarten und bekannt ist (90,91), dass Rituximab als B-Zell-Antagonist direkt Einfluss auf die Anzahl der Antikörper hat und somit die Ergebnisse bzgl. der Korrelation zur Entzündungsreaktion verzerren kann, wurden die Patienten entsprechend der Einnahme dieses Medikaments in zwei Gruppen aufgeteilt.

Alle Werte der Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der Einnahme von Rituximab und während der durchschnittlichen Wirkdauer von sechs Monaten der Gruppe „Mit Rituximab“ zugeteilt, alle übrigen Werte der Gruppe „ohne Rituximab“.

### 3.4.4. Berechnung der Korrelationen

#### 3.4.4.1. Wahl eines geeigneten Korrelationskoeffizienten

Um die Beziehung zwischen der Krankheitsaktivität, gemessen durch den DAS28, und den Blutwerten Anti-CCP-AK, Anti-MCV-AK, Rheumafaktor, CRP und BSG darzustellen, sollte die Korrelation berechnet werden. Um ein passendes Testverfahren dafür zu finden, wurde

zunächst das Skalenniveau betrachtet. Durch die Codierung auf -1 und 1 ergaben sich dichotome Variablen. Der geeignete Korrelationskoeffizient für Dichotomie ist der Phi-Korrelationskoeffizient. Das Verfahren zur Berechnung von  $r_{\text{phi}}$  beruht auf dem Prinzip der Vierfeldertafel und wird deswegen auch Vierfelderkorrelation genannt.

Als Signifikanzniveau wurden 5% festgelegt.

### 3.4.4.2. Vorgehen in den Gruppen mit und ohne Rituximab

Als erstes wurde die Gruppe ohne Rituximab untersucht. Zur Berechnung der Korrelation wurden zunächst alle Beobachtungszeitpunkte aller Patienten für den jeweiligen Parameter gruppiert. Abbildung 3 zeigt dies als Beispiel an Patient 1.

Patient	Zeitpunkte	CCP	MCV	RF	CRP	BSG	DAS28
1	0 auf 3	-	-	-	-1	-	-
.	3 auf 6	-	-	-	-1	-	-
.	6 auf 12	-	-	-	1	-	-1
.	12 auf 18	-	-	-	-1	-	1
.	18 auf 24	1	1	1	-1	-	-1
.	0 auf 6	-1	-1	-1	-1	-1	-1
.	0 auf 12	-	-	-	1	-1	-1
.	0 auf 18	-1	-1	-1	-1	-1	-1
.	0 auf 24	1	-1	-1	-1	-1	-1
.	3 auf 12	-	-	-	1	-	-
.	3 auf 18	-	-	-	-1	-	-
.	3 auf 24	-	-	-	-1	-	-
.	6 auf 18	1	-1	1	1	-	-1
.	6 auf 24	1	-1	1	1	-	-1
.	12 auf 24	-	-	-	-1	-	-1
2	0 auf 3	-	1	-1	1	1	-1
.	3 auf 6	-	-	1	-1	-1	-1
.	6 auf 12	-	-	-1	1	1	-1

Abbildung 3 Beobachtungen der Gruppe ohne Rituximab

Anschließend wurde für jede Beziehung (Anti-MCV-Antikörper – DAS28, Anti-CCP-Antikörper – DAS28, Rheumafaktor – DAS28, CRP – DAS28 und BSG – DAS28) eine Vierfeldertafel erstellt und die Phi-Korrelation mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 22 berechnet. Bei der Gruppe mit Rituximab wurde analog zur Gruppe ohne das Medikament vorgegangen.

### **3.4.5. Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten**

Da bei manchen Patienten die ACPAs besser mit der Krankheitsaktivität korrelieren, als bei anderen, wurde eruiert, ob sich zwischen diesen beiden Gruppen signifikante Unterschiede in anderen Merkmalen finden lassen. Folgende Parameter wurden hierfür untersucht: Alter der Patienten bei Studieneintritt, erosiver Verlauf der rheumatoiden Arthritis, BMI, Geschlecht und Dauer der Erkrankung bei Studieneintritt. Außerdem wurden Morgensteifigkeit und Medikation untersucht, hier wurden auch alle Beobachtungszeitpunkte zusammengefasst, wie oben beschrieben. Des Weiteren wurde auch die Entzündungsaktivität selbst zwischen gut und nicht gut korrelierenden Patienten analysiert, gemessen an DAS28, CRP, BSG, Leukozyten, geschwollene und schmerzhafte Gelenke, VAS und dem Rheumafaktor.

Anhand des Skalenniveaus wurde jeweils ein geeignetes statistisches Testverfahren ausgewählt.

#### **3.4.5.1. Einteilung nach Korrelation**

Um Unterschiede zwischen Patienten, bei denen die ACPAs gut mit dem DAS28 korrelieren und solchen, bei denen sie nicht gut korrelieren, zu finden, wurden zunächst wiederum zwei Gruppen gebildet. Die Gruppen werden im Folgenden vereinfacht „Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ genannt. Diese Einteilung wurde jeweils innerhalb der Gruppe mit Rituximab und der Gruppe ohne Rituximab durchgeführt.

Verglichen wurde bei jedem Patienten der Anti-MCV-AK mit dem DAS28 zu jedem Beobachtungszeitpunkt und festgehalten, ob beide in die gleiche Richtung tendieren (beide steigend oder beide fallend) oder in unterschiedliche.

Die Kriterien für die Einteilung in „Korrelierer“ oder „Nicht-Korrelierer“ wurden dann anhand der Binomialverteilung berechnet. Bei einer Auftretens-Wahrscheinlichkeit für eine inkorrekte Nicht-Korrelation von 5% mit einer Sicherheit von 5% konnte bei Patienten mit 1-7 vorliegenden Beobachtungen nur eine einzige Abweichung toleriert werden und bei Patienten mit 8-15 Beobachtungen zwei. Das bedeutet, dass bei 1-7 vorhandenen Beobachtungen ein Patient der Gruppe der „Nicht-Korrelierer“ zugeteilt wurde, wenn Anti-MCV-AK und DAS28 an mehr als einem Beobachtungszeitpunkt in unterschiedliche Richtungen tendierten. Bei 8-15 vorhandenen Beobachtungen wurde ein Patient bei mehr als zwei unterschiedlichen Tendenzen zu den „Nicht-Korrelierer“ gezählt.



In Abbildung 4 ist ein Beispiel für eine Zuteilung zu der Gruppe „Nicht-Korrelierer“ dargestellt. Bei 14 möglichen Vergleichszeitpunkten tendieren der Anti-MCV-AK und der DAS28 an vier Stellen in unterschiedliche Richtung.

Patient	Zeitpunkte	CCP	MCV	DAS28
3	0 auf 3	-1	-1	-1
.	3 auf 6	-1	-1	-1
.	6 auf 12	-1	-1	1
.	12 auf 18	1	-1	-1
.	18 auf 24	1	1	1
.	0 auf 6	-1	-1	-1
.	0 auf 12	-1	-1	-1
.	0 auf 18	-1	-1	-1
.	0 auf 24	-1	1	-1
.	3 auf 12	-1	-1	-1
.	3 auf 18	1	-1	-1
.	3 auf 24	1	1	-1
.	6 auf 18	1	-1	.
.	6 auf 24	1	1	1
.	12 auf 24	1	1	-1

Abbildung 4 Gruppeneinteilung, Beispiel „Nicht-Korrelierer“

In der Gruppe mit Rituximab wurde außerdem auch der Anti-CCP-AK mit dem DAS28 verglichen und nach den gleichen Kriterien Gruppen gebildet.

### 3.4.5.2. Mann-Whitney-U Test

Um eventuell vorhandene Unterschiede zwischen diesen Gruppen zu ermitteln, wurden verschiedene Merkmale verglichen. Für die quantitativ verteilten Variablen Alter, Dauer der Erkrankung bei Studieneinschluss, BMI, Prednisolon Tagesdosis, CRP, BSG, Leukozyten, DAS28, VAS, geschwollene Gelenke, schmerzhafte Gelenke und Rheumafaktor wurde aufgrund der schiefen Verteilung der Werte von z.B. Dauer der Erkrankung und Prednisolon Tagesdosis der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test gewählt. Mit diesem wurden die Mediane der Variablen zwischen gut korrelierenden und nicht gut korrelierenden Patienten anhand Ranglistenbildung verglichen und getestet, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen lässt. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

Der Test wurde bei allen Untergruppen jeweils für die oben genannten Parameter angewandt.

### **3.4.5.3. Chi-Quadrat und Exakter Fisher-Test**

Für die qualitativ, dichotom skalierten Variablen Medikamenteneinnahme ja/nein, Morgensteifigkeit ja/nein, erosiver Verlauf der Rheumatoide Arthritis ja/nein und Geschlecht wurde der Chi-Quadrat-Homogenitätstest angewandt. Dabei wurden die Merkmale hinsichtlich der Verteilung ihrer relativen Häufigkeiten untersucht und geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den gut korrelierenden und nicht gut korrelierenden Patienten nachgewiesen werden kann. Als Signifikanzniveau wurden 5% festgelegt. Auch dieser Test wurde in allen Untergruppen angewandt.

In den Fällen, in denen der Chi-Quadrat-Test aufgrund von zu kleinen Häufigkeiten nicht angewendet werden durfte, wurde der exakte Fisher-Test verwendet, da dieser robuster und für kleine Häufigkeiten ausgelegt ist. Hierbei wurde zusätzlich die Überschreitungswahrscheinlichkeit der Vierfeldertafel berechnet.

### **3.4.6. Auswirkung der Entzündungsaktivität auf die Korrelation**

Die Unterschiede in der Entzündungsaktivität zwischen den gut korrelierenden und nicht gut korrelierenden Patienten und damit deren Einfluss auf die Korrelation sollten noch einmal genauer beleuchtet und graphisch anschaulich dargestellt werden. Dafür wurden die Entzündungsparameter, die im Mann-Whitney-U Test hauptsächlich einen signifikanten Unterschied zeigten, nämlich CRP, DAS28 und VAS, ausgewählt.

Im ersten Schritt wurde für die jeweilige Variable der maximale Betrag festgestellt, von dem ausgehend anschließend die restlichen Werte in Zehntel zusammengefasst wurden. Für jedes Zehntel wurde weiterhin erfasst, wie viel Prozent der Entzündungswerte zu den „Korrelierern“ gehören.

Danach wurden die Prozent-„Korrelierer“ in einem Diagramm gegen die Entzündungswerte aufgetragen. Anschließend wurde aus diesen Graphen die jeweilige Tendenz, ob der prozentuale Anteil der „Korrelierer“ mit steigenden Entzündungswerten steigt oder fällt, beurteilt. Um diese Tendenzen zu objektivieren, wurde eine lineare Regression durchgeführt.

Als letztes wurde ein Test durchgeführt, um die Annahmen der Unterschiede in den Prozent-„Korrelierern“ zwischen hohen und niedrigen Entzündungswerten weiter zu festigen. Dabei wurden die Entzündungsparameter unter 50% einer Gruppe „wenig Entzündung“ zugeteilt und die Werte über 50% einer Gruppe „viel Entzündung“. Anschließend wurde mit einem Mann-

Whitney-U Test untersucht, ob es zwischen diesen beiden Gruppen signifikante Unterschiede bei den Prozent-„Korreliern“ gibt.

Dies alles wurde für die Gruppe mit und die Gruppe ohne Rituximab getrennt durchgeführt.

#### **3.4.7. Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss**

Von speziellem Interesse waren die Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ihre Erstdiagnose der ACPA positiven rheumatoiden Arthritis in Bad Abbach erhielten. Da diese Menschen noch weitgehend unbehandelt und an einem vergleichbaren Ausgangspunkt waren, wurde dieses Kollektiv gesondert betrachtet.

Nur an insgesamt drei Zeitpunkten erhielten Patienten in dieser Untergruppe Rituximab. Die entsprechenden Werte wurden nicht berücksichtigt, so dass eine Beeinflussung durch das Medikament ausgeschlossen wurde. Anschließend wurde analog zur Gesamtpopulation vorgegangen.

So wurde zunächst die Phi-Korrelation berechnet. Danach wurde auch in dieser Untergruppe der Anti-MCV-AK mit dem DAS28 verglichen und nach den oben beschriebenen Kriterien eine Gruppe der gut korrelierenden Patienten und eine der nicht gut korrelierenden gebildet. Wiederum wurden die Merkmale Alter bei Studieneinschluss, erosiver Krankheitsverlauf, BMI, Geschlecht, Morgensteifigkeit, Medikation und die Entzündungsparameter zwischen den zwei Gruppen verglichen. Anhand der Betrachtung der Werteverteilung und des Skalenniveaus wurde auch hier der Mann-Whitney-U Test und der Chi-Quadrat-Test angewandt. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests 5% festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Grundlegenden Merkmale der Studienpopulation bei Studieneinschluss.

Grundlegende Merkmale der Studienpopulation (N=78) bei Studieneinschluss		
Variable	n	Median (IQR), falls nicht anders beschrieben
Alter [Jahre], Mittelwert $\pm$ SD	78	61,5 $\pm$ 10,4
Geschlecht, n (%)	78	
männlich		35 (44,9%)
weiblich		43 (55,1%)
Größe [m], Mittelwert $\pm$ SD	78	1,70 $\pm$ 0,1
Gewicht [kg]	78	76 (24)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], Mittelwert $\pm$ SD	78	27,04 $\pm$ 5,29
Krankheitsdauer [Jahre]	77	5 (12)
Erosiver Verlauf, n (%)	78	39 (50%)
Morgensteifigkeit, n (%)	78	55 (70,5%)
anti-CCP-AK [U/ml], Mittelwert $\pm$ SD	66	314,38 $\pm$ 196
anti-MCV-AK [U/ml]	66	105,45 (561,1)
Rheumafaktor [U/ml]	67	68,5 (191,6)
CRP [mg/l]	77	11,06 (22,8)
BSG [mm/h]	76	17,5 (35,5)
DAS28, Mittelwert $\pm$ SD	76	4,19 $\pm$ 1,7
VAS [mm], Mittelwert $\pm$ SD	75	50 $\pm$ 30
geschwollene Gelenke	77	2 (6)
schmerzhafte Gelenke	77	4 (7)
NSAR-Einnahme, n (%)	78	34 (43,6%)
DMARD-Einnahme, n (%)	78	41 (52,6%)
Biologica-Einnahme, n (%)	78	26 (33,3%)
davon Rituximab/Abatacept, n (%)	26	9 (34,6%)
Prednisolon-Einnahme, n (%)	78	62 (79,5%)
DAS28: Disease Activity Score 28, DMARD: disease-modifying antirheumatic drug		

Tabelle 2 Grundlegende Merkmale der Studienpopulation bei Studieneinschluss,  
n= Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten

### 4.2. Korrelationen

#### 4.2.1 Gruppe ohne Rituximab

Im Folgenden sind die einzelnen Ergebnisse der Phi-Korrelation-Berechnungen dargestellt.

#### 4.2.1.1. Anti-CCP-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-CCP-Antikörper fällt (-1)	66	40	106
Anti-CCP-Antikörper steigt (1)	68	60	128
Summe	134	100	234

*Tabelle 3 Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab*

Für das Verhältnis von Anti-CCP-AK zu DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,092 bei einem  $p$  von 0,159. Es lässt sich in diesem Fall keine signifikante Korrelation darstellen.

#### 4.2.1.2. Anti-MCV-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-MCV-Antikörper fällt (-1)	131	66	197
Anti-MCV-Antikörper steigt (1)	82	78	160
Summe	213	144	357

*Tabelle 4 Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab*

Für das Verhältnis von Anti-MCV-AK zu DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,155 bei einem  $p$  von 0,003. Hier lässt sich eine leichte und signifikante Korrelation feststellen. Aus der Vierfeldertafel ergeht, dass die Beziehung Anti-MCV-AK fällt und DAS28 fällt und die Beziehung beides steigt häufiger vorkommt, als die gegenläufigen Beziehungen. Somit ist die gefundene Korrelation positiv.

#### 4.2.1.3. Rheumafaktor und DAS28

Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ohne Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Rheumafaktor fällt (-1)	144	45	189
Rheumafaktor steigt (1)	125	135	260
Summe	269	180	449

*Tabelle 5 Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ohne Rituximab*

Bei der Beziehung von Rheumafaktor zu DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,283 bei einem  $p$ -Wert von 0,00. Es besteht eine hochsignifikante, positive und mittelstarke Korrelation zwischen diesen zwei Variablen.

#### 4.2.1.4. CRP und DAS28

Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ohne Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
CRP fällt (-1)	217	70	287
CRP steigt (1)	93	144	237
Summe	310	214	524

Tabelle 6 Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ohne Rituximab

Das Ergebnis der Korrelation CRP zu DAS28 ist ein  $r_{\text{Phi}}$  von 0,368 bei einem  $p$  von 0,00. Hier besteht ebenfalls eine hochsignifikante, positive, mittelstarke Korrelation.

#### 4.2.1.5. BSG und DAS28

Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ohne Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
BSG fällt (-1)	202	37	239
BSG steigt (1)	81	162	243
Summe	283	199	482

Tabelle 7 Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ohne Rituximab

Für das Verhältnis von BSG zu DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,52 bei einem  $p$ -Wert von 0,00. Es besteht eine hochsignifikante, positive, mittelstarke Korrelation.

#### 4.2.1.6. Übersicht der Korrelationen

Korrelationen der Gruppe ohne Rituximab					
	Anti-CCP-Antikörper	Anti-MCV-Antikörper	Rheumafaktor	CRP	BSG
Phi-Korrelation mit DAS28	0,092	0,155	0,283	0,368	0,52
Näherungsweise Signifikanz	0,159	0,003	0,00	0,00	0,00
N	234	357	449	524	482

Tabelle 8 Korrelationen der Gruppe ohne Rituximab

Wie zu erwarten korrelieren die Entzündungsparameter CRP und BSG gut und hochsignifikant mit dem DAS28. Interessanterweise korreliert auch der Rheumafaktor hochsignifikant, mittelstark und besser als die ACPAs. Bei diesen wiederum ist zu sehen, dass der Anti-MCV-Antikörper im Gegensatz zum Anti-CCP-Antikörper besser und überhaupt signifikant mit dem DAS28 korreliert.

#### 4.2.2. Gruppe mit Rituximab

Auch bei den Patienten mit Rituximab-Behandlung wurde zunächst eine Vierfeldertafel für die jeweils untersuchten Parameter erstellt und anschließend die Phi-Korrelation berechnet.

##### 4.2.2.1. Anti-CCP-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-CCP-Antikörper fällt (-1)	30	14	44
Anti-CCP-Antikörper steigt (1)	3	12	15
Summe	33	26	59

Tabelle 9 Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab

In der Gruppe mit Rituximab ergab sich für das Verhältnis von Anti-CCP-Antikörper zu DAS28 eine Phi-Korrelation von 0,423 bei einem  $p$ -Wert von 0,001. Eine signifikante, positive und mittelstarke Korrelation.

##### 4.2.2.2. Anti-MCV-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-MCV-Antikörper fällt (-1)	46	22	68
Anti-MCV-Antikörper steigt (1)	13	15	28
Summe	59	37	96

Tabelle 10 Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab

Für die Beziehung von Anti-MCV-Antikörper zu DAS28 wurde eine Phi-Korrelation von 0,198 und ein  $p$ -Wert von 0,052 berechnet. Damit ist eine nur schwache, knapp nicht signifikante Korrelation festzustellen.

##### 4.2.2.3. Rheumafaktor und DAS28

Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe mit Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Rheumafaktor fällt (-1)	55	23	78
Rheumafaktor steigt (1)	7	16	23
Summe	62	39	101

Tabelle 11 Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe mit Rituximab

Das Ergebnis für die Korrelation von Rheumafaktor und DAS28 ist ein  $r_{\text{Phi}}$  von 0,345 bei einem  $p$  von 0,001. Es besteht eine signifikante, mittelstarke Korrelation zwischen den beiden Variablen.

#### 4.2.2.4. CRP und DAS28

Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe mit Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
CRP fällt (-1)	77	21	98
CRP steigt (1)	29	45	74
Summe	106	66	172

Tabelle 12 Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe mit Rituximab

Bei Berechnung der Phi-Korrelation zwischen CRP und DAS28 in der Gruppe mit Rituximab ergab sich ein  $r_{\text{Phi}}$  von 0,401 bei einem  $p$  von 0,00. Somit besteht eine hochsignifikante, positive, mittelstarke Korrelation.

#### 4.2.2.5. BSG und DAS28

Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe mit Rituximab			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
BSG fällt (-1)	92	23	115
BSG steigt (1)	11	42	53
Summe	103	65	168

Tabelle 13 Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe mit Rituximab

Für das Verhältnis von BSG zu DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,565 bei einem  $p$  von 0,00. Es besteht eine hochsignifikante, positive, mittelstarke Korrelation.

#### 4.2.2.6. Übersicht der Korrelationen

Korrelationen der Gruppe mit Rituximab					
	Anti-CCP-Antikörper	Anti-MCV-Antikörper	Rheumafaktor	CRP	BSG
Phi-Korrelation mit DAS28	0,423	0,198	0,345	0,401	0,565
Näherungsweise Signifikanz	0,001	0,052	0,001	0,00	0,00
N	59	96	101	172	168

Tabelle 14 Korrelationen der Gruppe mit Rituximab

Auch in der Gruppe mit Rituximab korrelieren also die Entzündungswerte CRP und BSG, sowie der Rheumafaktor gut und hochsignifikant mit dem DAS28. Auffällig ist hier der Anti-CCP-Antikörper, der signifikant und durchaus gut mit dem DAS28 korreliert und im Gegensatz zur Gruppe ohne Rituximab auch besser als der Anti-MCV-Antikörper.



### 4.3. Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten

#### 4.3.1. Gruppe ohne Rituximab

Um Unterschiede zwischen Patienten, bei denen die ACPAs gut mit dem DAS28 korrelieren und solchen, bei denen sie nicht gut korrelieren, zu finden, wurden, wie im Teil Methodik beschrieben, zwei Gruppen gebildet. In der Gruppe ohne Rituximab ergab das für den Anti-MCV-AK 28 „Korrelierer“ und 33 „Nicht-Korrelierer“.

##### 4.3.1.1. Mann-Whitney U Test

In der Gruppe ohne Rituximab wurde der Mann-Whitney U Test für „MCV-DAS28-Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ bei verschiedenen, quantitativ skalierten Merkmalen angewendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-Korrelierer (1)/Nicht-Korrelierer (0)						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
Alter	29,42	33	32,86	28	410	0,451
Dauer der Erkrankung	30,23	33	31,91	28	436,5	0,709
BMI	31,82	33	30,04	28	435	0,696
Prednisolon Tagesdosis	104,08	146	130,7	80	4464	<b>0,003</b>
Rheumafaktor	110,63	162	144,75	81	4718,5	<b>0,00</b>
CRP	123,03	166	149,72	99	6561,5	<b>0,006</b>
BSG	124,04	169	149,98	97	6597,5	<b>0,008</b>
Leukozyten	127,8	169	140,87	95	7232,5	0,182
DAS28	123,69	168	147,91	96	6584,5	<b>0,013</b>
Geschwollene Gelenke	132,2	169	141,02	101	7977	0,335
Schmerzhafte Gelenke	136,6	169	133,65	101	8348	0,761
VAS	122,5	167	150,9	98	6429	<b>0,003</b>

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten

Tabelle 15 Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-, „Korrelierer“ (1)/„Nicht-Korrelierer“ (0)

Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass bei der Prednisolon Tagesdosis, dem Rheumafaktor, CRP, BSG, DAS28 und der visuellen Analogskala ein signifikanter Unterschied besteht. Da der mittlere Rang jeweils bei Gruppe 1 größer ist, als bei Gruppe 0, lässt sich folgern, dass in der Gruppe der „Anti-MCV-Antikörper-DAS28-Korrelierer“ die durchschnittliche Prednisolon

Tagesdosis, so wie die Werte von Rheumafaktor, CRP, BSG, DAS28 und VAS statistisch signifikant höher waren, als in der Gruppe der „Nicht-Korrelierer“.

Bei den übrigen getesteten Merkmalen in Tabelle 15 lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den gut korrelierenden Patienten und den nicht gut korrelierenden Patienten feststellen.

Abbildungen 5-10 zeigen jeweils die Verteilung, Median und IQR von Prednisolon Tagesdosis, Rheumafaktor, CRP, BSG, DAS28 und VAS für die beiden Gruppen als Boxplot. Hier lassen sich die Unterschiede graphisch nachvollziehen.

### Prednisolon-Tagesdosis

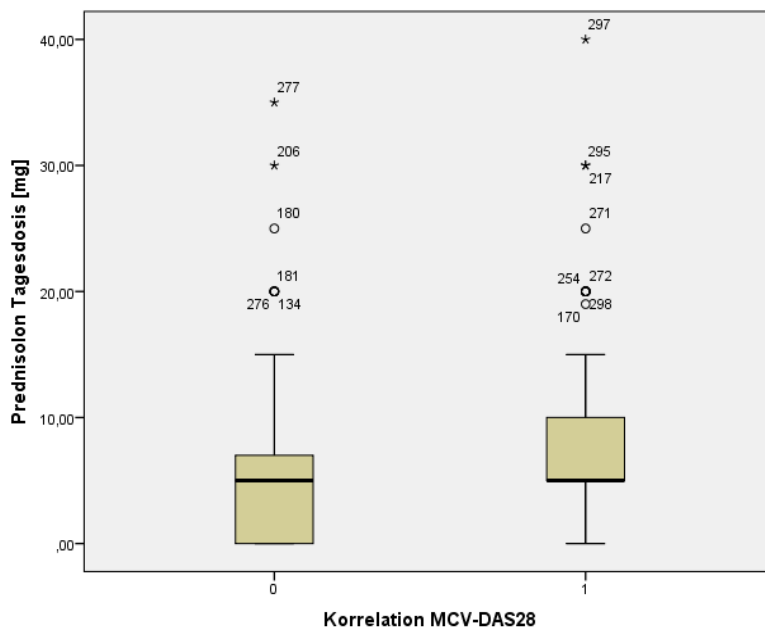


Abbildung 5 Verteilung Prednisolon Tagesdosis [mg] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

## Rheumafaktor

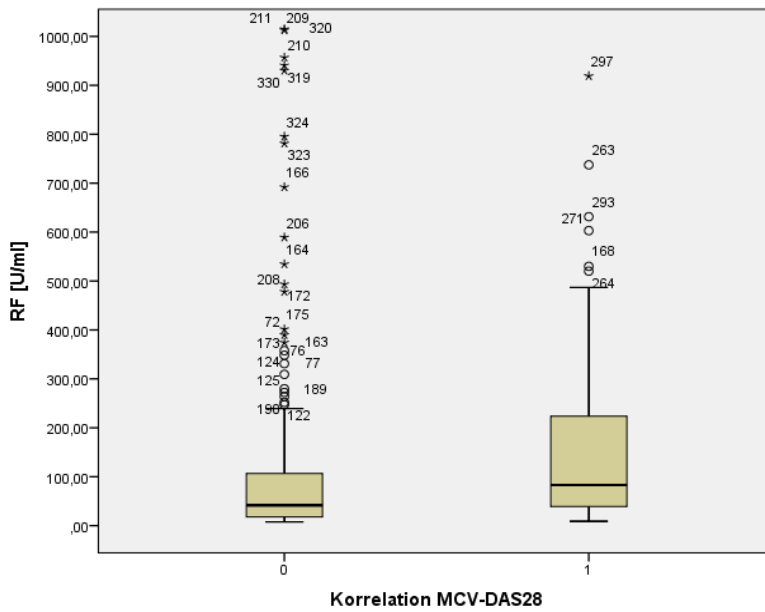


Abbildung 6 Verteilung Rheumafaktor [U/ml] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

## CRP

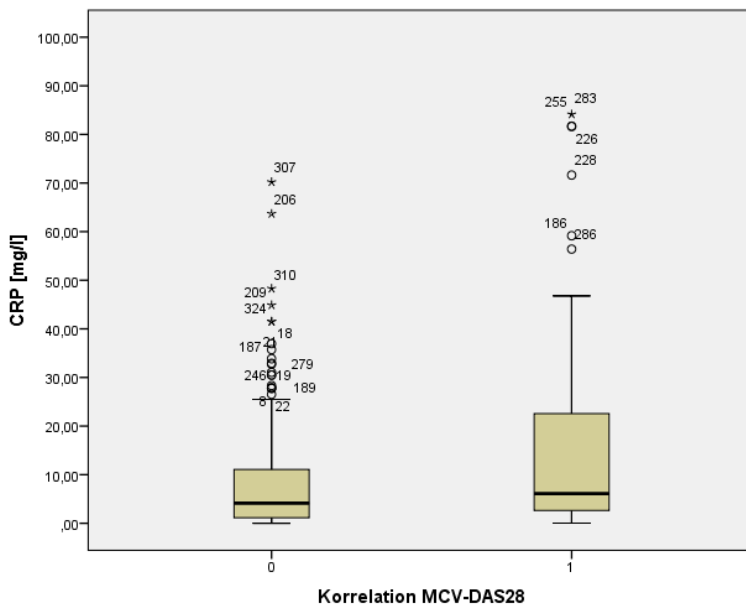


Abbildung 7 Verteilung CRP [mg/l] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

## BSG

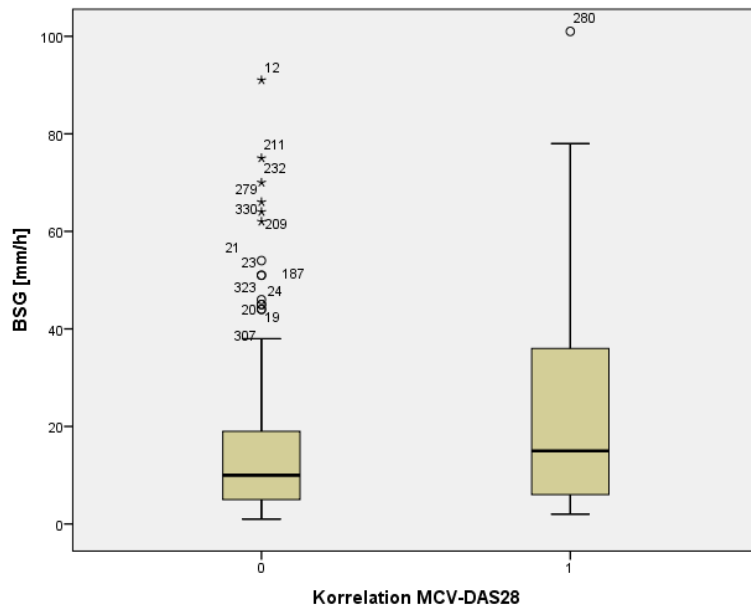


Abbildung 8 Verteilung BSG [mm/h] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

## DAS28

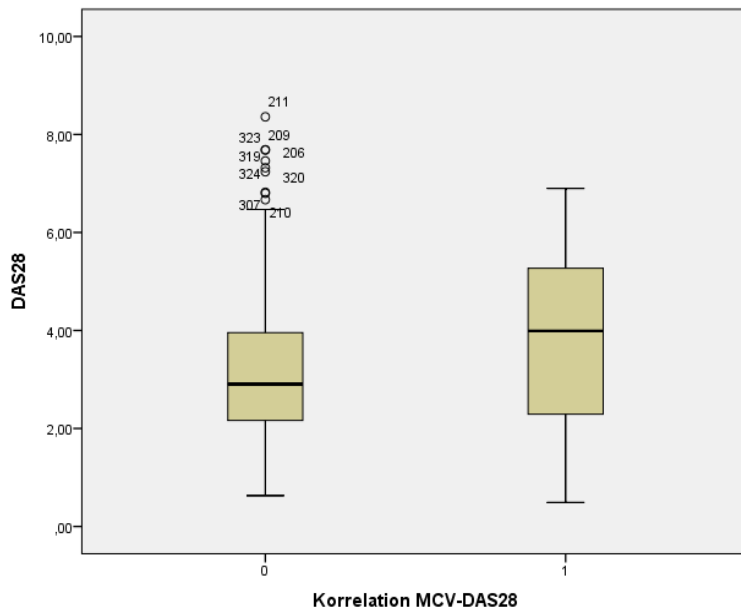


Abbildung 9 Verteilung DAS28 bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

## VAS

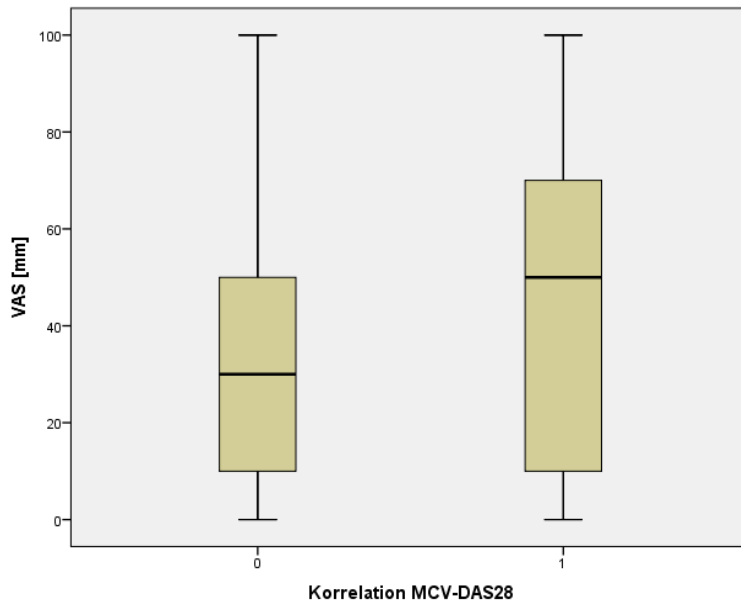


Abbildung 10 Verteilung VAS [mm] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab

### 4.3.1.2. Chi-Quadrat-Test

Für die dichotomen Variablen Geschlecht, erosiver Verlauf der rheumatoiden Arthritis, Einnahme von Medikamenten und Morgensteifigkeit wurde der Chi-Quadrat-Test für die „Anti-MCV-Antikörper-Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ angewendet. Für die meisten Parameter konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Ergebnisse im Einzelnen, beschrieben mit Freiheitsgrad, Stichprobengröße und Signifikanzwert, sind:

- Geschlecht:  $\chi^2 (df = 1, N = 61) = 0,041; p = 0,839$
- Erosiver Verlauf:  $\chi^2 (df = 1, N = 61) = 0,026; p = 0,873$
- NSAR-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 275) = 0,002; p = 0,965$
- DMARD-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 275) = 0,32; p = 0,571$
- Biologica-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 275) = 0,245; p = 0,62$
- Morgensteifigkeit:  $\chi^2 (df = 1, N = 274) = 0,157; p = 0,692$

Für die Einnahme von Prednisolon allerdings konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Tabelle 16 zeigt die zugehörige Vierfeldertafel.

Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe ohne Rituximab			
	Prednisolon-Einnahme nein (0)	Prednisolon- Einnahme ja (1)	Summe
Korrelation Anti-MCV- Antikörper-DAS28 0	38	135	173
Korrelation Anti-MCV- Antikörper-DAS28 1	10	92	102
Summe	48	227	275

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten  
*Tabelle 16 Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe ohne Rituximab*

Bei einem  $\chi^2$  von 6,587 ( $df = 1, N = 275$ ) und einem  $p$ -Wert von 0,01 zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Prednisolon-Einnahme zwischen den „Anti-MCV-AK-Korrelierern“ und „Nicht-Korrelierern“.

### 4.3.2. Gruppe mit Rituximab

In der Gruppe mit Rituximab wurde sowohl der Anti-MCV-AK als auch der Anti-CCP-AK mit dem DAS28 verglichen, da beide eine signifikante Korrelation mit dem DAS28 zeigten. Es fanden sich für Anti-MCV-AK 10 „Korrelierer“ und 9 „Nicht-Korrelierer“ und für den Anti-CCP-AK 6 „Korrelierer“ und 4 „Nicht-Korrelierer“. Erneut wurden der Mann-Whitney-U Test und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

#### 4.3.2.1. Anti-MCV-Antikörper

##### 4.3.2.1.1. Mann-Whitney-U Test

Die Resultate des Mann-Whitney-U Tests für die „MCV-DAS28 Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ sind in Tabelle 17 dargestellt.

Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-Korrelierer (1)/Nicht-Korrelierer (0)						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
Alter	11,33	9	8,8	10	33	0,325
Dauer der Erkrankung	9,89	9	10,1	10	44	0,934
BMI	8,33	9	11,5	10	30	0,221
Prednisolon Tagesdosis	18,5	8	13,67	21	56	0,163
Rheumafaktor	20,12	17	17,05	19	134	0,384
CRP	22,95	19	23,04	26	246	0,982
BSG	26	19	21,74	27	209	0,288
Leukozyten	20,79	19	25,41	27	205	0,251
DAS28	24,33	18	22,11	27	219	0,578
Geschwollene Gelenke	24,06	18	23,14	28	242	0,815
Schmerzhafte Gelenke	22,44	18	24,18	28	233	0,666
VAS	23,83	18	23,29	28	246	0,892
Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten						

Tabelle 17 Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-, „Korrelierer“ (1)/„Nicht-Korrelierer“ (0)

Bei den getesteten Merkmalen in Tabelle 17 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den gut korrelierenden Patienten und den nicht gut korrelierenden Patienten für den Anti-MCV-Antikörper zu bemerken.

#### 4.3.2.1.2. Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test

Auch in der Gruppe mit Rituximab wurde für die dichotom skalierten Merkmale der Chi-Quadrat-Test angewendet. In den Fällen, in denen die Häufigkeiten zu gering waren, wurde der robustere exakte Fisher-Test verwendet. Im Folgenden zunächst die einzelnen Ergebnisse der Parameter, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen den „Anti-MCV-Antikörper-Korrelierern“ und „Nicht-Korrelierern“ festzustellen ist:

- Geschlecht: exakter Test nach Fisher,  $N = 19, p = 1$
- Erosiver Verlauf: exakter Test nach Fisher,  $N = 19, p = 1$
- NSAR-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 48, p = 0,687$
- Biologika-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 48, p = 1$
- Morgensteifigkeit: exakter Test nach Fisher,  $N = 47, p = 1$

Bei zwei Merkmalen konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Es folgen die Ergebnisse und Vierfeldertafeln.

### DMARD-Einnahme

Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/DMARD-Einnahme, Gruppe mit Rituximab			
	DMARD-Einnahme nein (0)	DMARD-Einnahme ja (1)	Summe
Korrelation Anti-MCV-Antikörper-DAS28 0	13	6	19
Korrelation Anti-MCV-Antikörper-DAS28 1	10	19	29
Summe	23	25	48

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten  
Tabelle 18 Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/DMARD-Einnahme, Gruppe mit Rituximab

Mit einem  $\chi^2$  von 5,298 ( $df = 1$ ,  $N = 48$ ) und einem  $p$ -Wert von 0,021 kann ein signifikanter Unterschied in der DMARD-Einnahme zwischen „Korrelierern“ und „Nicht-Korrelieren“ nachgewiesen werden. Die Vierfeldertafel zeigt, dass die gut korrelierenden Patienten häufiger DMARDs eingenommen haben und die nicht gut korrelierenden weniger häufig.

### Prednisolon-Einnahme

Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe mit Rituximab			
	Prednisolon-Einnahme nein (0)	Prednisolon-Einnahme ja (1)	Summe
Korrelation Anti-MCV-Antikörper-DAS28 0	0	19	19
Korrelation Anti-MCV-Antikörper-DAS28 1	8	21	29
Summe	8	40	48

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten  
Tabelle 19 Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe mit Rituximab

In diesem Fall musste der Fisher-Test verwendet werden, der bei einem  $p$  von 0,015 ( $N = 48$ ) einen signifikanten Unterschied in der Prednisolon-Einnahme zwischen den gut korrelierenden Patienten und den nicht gut korrelierenden Patienten in der Gruppe mit Rituximab zeigte. Die einzelnen Häufigkeiten lassen sich der Tabelle 19 entnehmen.



### 4.3.2.2. Anti-CCP-Antikörper

#### 4.3.2.2.1. Mann-Whitney-U Test

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests für die „CCP-DAS28-Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“.

Mann-Whitney U Test für CCP-DAS28-Korrelierer (1)/Nicht-Korrelierer (0)						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
Alter	5,5	4	5,5	6	12	1
Dauer der Erkrankung	5,5	4	5,5	6	12	1
BMI	6,75	4	4,67	6	7	0,286
Prednisolon Tagesdosis	15,33	3	7,64	14	2	<b>0,014</b>
Rheumafaktor	15	7	9,87	15	28	0,084
CRP	16,75	8	12,06	18	46	0,149
BSG	16,56	8	12,14	18	47,5	0,172
Leukozyten	16,5	8	12,17	18	48	0,182
DAS28	18,94	8	10,21	17	20,5	<b>0,006</b>
Geschwollene Gelenke	16,19	8	12,31	18	50,5	0,193
Schmerzhafte Gelenke	17	8	11,94	18	44	0,116
VAS	20,63	8	10,33	18	15	<b>0,001</b>

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten

Tabelle 20 Mann-Whitney U Test für CCP-DAS28-, Korrelierer“ (1)/“Nicht-Korrelierer“

In Tabelle 20 zeigt sich, dass bei der Prednisolon Tagesdosis, dem DAS28 und der visuellen Analogskala ein signifikanter Unterschied besteht. Hier ist der mittlere Rang bei Gruppe 0 jeweils größer, als bei Gruppe 1. Das bedeutet, dass in der Gruppe der „Anti-CCP-AK-DAS28-Nicht-Korrelierer“ die durchschnittliche Prednisolon Tagesdosis und die Werte für DAS28 und VAS statistisch signifikant höher waren, als in der Gruppe der „Korrelierer“.

Es finden sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den gut und den nicht gut korrelierenden Patienten.

In den Abbildungen 11-13 werden die eben gezeigten Unterschiede graphisch mit Boxplots dargestellt. Ersichtlich werden jeweils Verteilung, Median und IQR der Prednisolon Tagesdosis, des DAS28 und der VAS für die beiden Gruppen „Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“.

## Prednisolon Tagesdosis

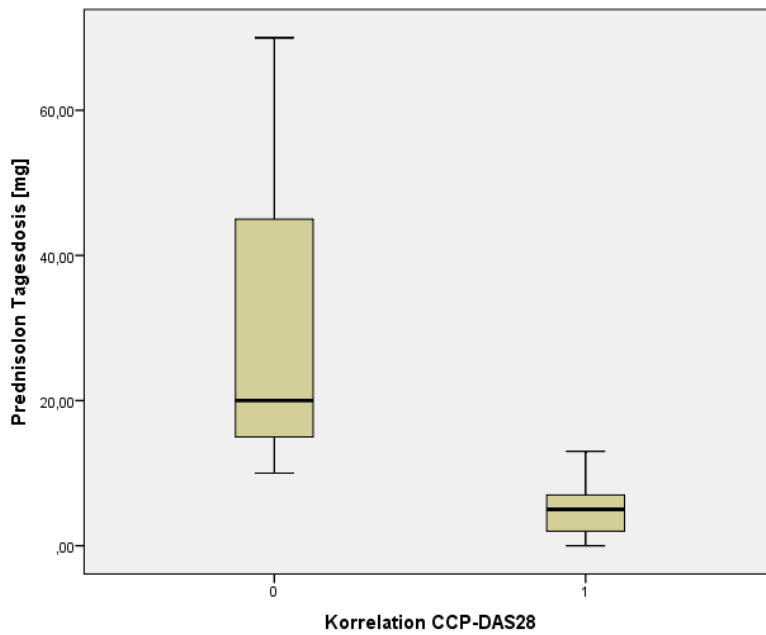


Abbildung 11 Verteilung Prednisolon Tagesdosis [mg] bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab

## DAS28

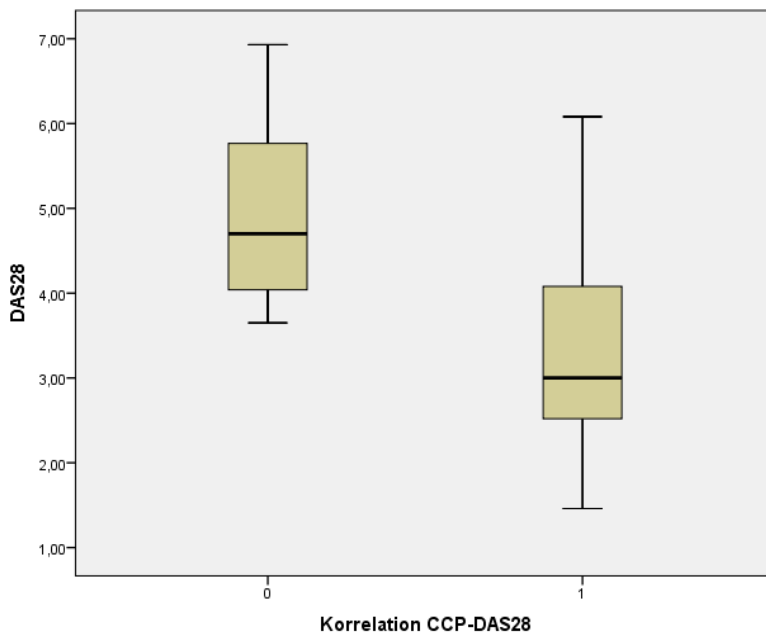


Abbildung 12 Verteilung DAS28 bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab

## VAS

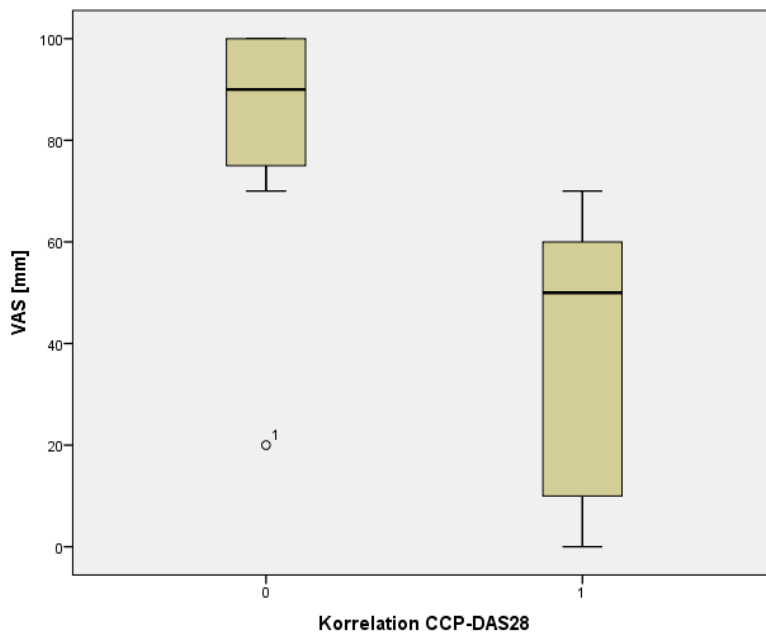


Abbildung 13 Verteilung VAS [mm] bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab

### 4.3.2.2.2. Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test

Analog zu den vorherigen Untergruppen wurden auch für den Anti-CCP-Antikörper die dichotom skalierten Merkmale untersucht. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Ergebnisse im Einzelnen:

- Geschlecht: exakter Test nach Fisher,  $N = 10$ ,  $p = 1$
- Erosiver Verlauf: exakter Test nach Fisher,  $N = 10$ ,  $p = 0,571$
- NSAR-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 27$ ,  $p = 0,513$
- DMARD-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 27$ ,  $p = 0,678$
- Biologika-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 27$ ,  $p = 1$
- Prednisolon-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 27$ ,  $p = 1$
- Morgensteifigkeit: exakter Test nach Fisher,  $N = 26$ ,  $p = 0,132$

#### 4.4. Auswirkung der Entzündungsaktivität auf die Korrelation

Um den Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Korrelation genauer zu beleuchten und graphisch darzustellen, wurden für CRP, DAS28 und VAS wie oben beschrieben jeweils die Prozent-„Korrelierer“ pro Zehntel der Entzündungswerte erfasst. Tabelle 21 zeigt beispielhaft eine solche Auswertung, hier für CRP.

Auswertung MCV-Korrelierer im Verhältnis zu CRP, Gruppe ohne Rituximab				
Bereich	Oberer Grenzwert CRP [mg/l]	Anzahl der CRP-Werte	Davon Korrelierer	Korrelierer in Prozent
0-10%	16,65	203	68	33,5%
10-20%	33,3	34	15	44,1%
20-30%	49,95	14	7	50%
30-40%	66,6	3	2	66,6%
40-50%	83,25	4	3	75%
50-60%	99,9	1	1	100%
60-70%	116,55	1	1	100%
70-80%	133,2	2	1	50%
80-90%	149,85	2	0	0%
90-100%	166,5	1	1	100%

Tabelle 21 Auswertung MCV-„Korrelierer“ im Verhältnis zu CRP, Gruppe ohne Rituximab

Es wurden die Prozent-„Korrelierer“ gegen die Entzündungswerte in einem Diagramm aufgetragen. Durch diese Punktwolken wurde jeweils eine Gerade gelegt. Hierbei fiel auf, dass die meisten Regressionsgeraden ohne Rituximab einen positiven Trend zeigen, während mit Rituximab meist das Gegenteil beobachtet wird. Das lässt darauf schließen, dass man bei einem Zustand mit höheren Entzündungswerten eine höhere Korrelation zwischen den ACPAs und dem DAS28 findet, als bei niedrigen Entzündungswerten. Wobei sich diese Tendenz mit Einnahme des Medikaments Rituximab umzukehren scheint.

Anschließend wurde jeweils eine lineare Regression berechnet, um diese Tendenzen zu objektivieren. Dabei ergab sich eine signifikante lineare Regression für die „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“ zu VAS in der Gruppe ohne Rituximab, mit einem  $R^2$  von 0,588 und einem  $p$  von 0,01. Abbildung 14 zeigt den dazugehörigen Graphen.

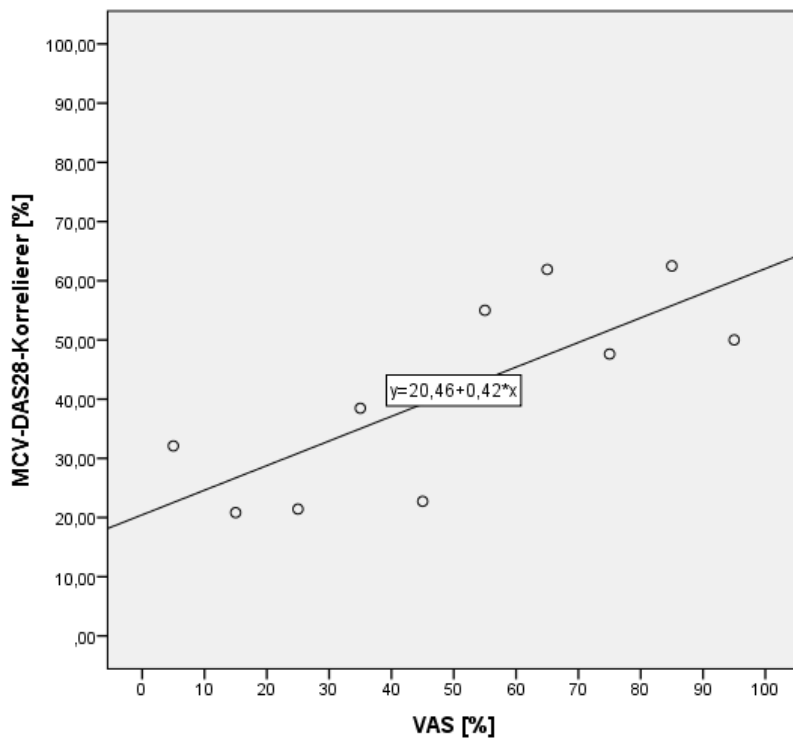


Abbildung 14 Lineare Regression „Anti-MCV-DAS28-Korrelierer“ zu VAS, Gruppe ohne Rituximab

In der Gruppe mit Rituximab ließ sich eine signifikante lineare Regression für die „Anit-CCP-AK-DAS28-Korrelierer zu CRP ( $R^2 = 0,848$ ;  $p = 0,003$ ) und zu DAS28 ( $R^2 = 0,886$ ;  $p = 0,00$ ) feststellen. Abbildung 15 und 16 zeigen die jeweiligen Graphen.

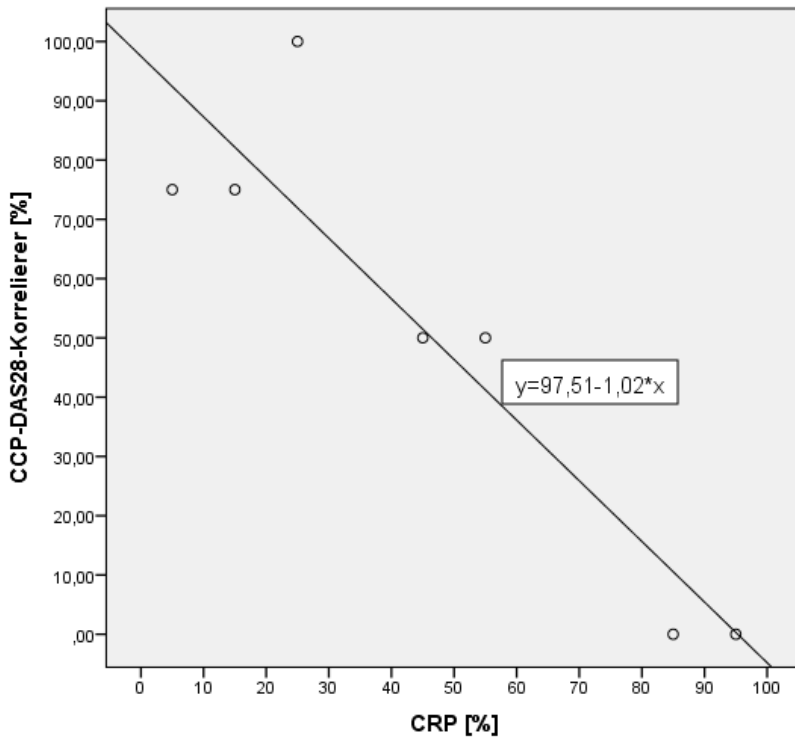


Abbildung 15 Lineare Regression „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“ zu CRP, Gruppe mit Rituximab

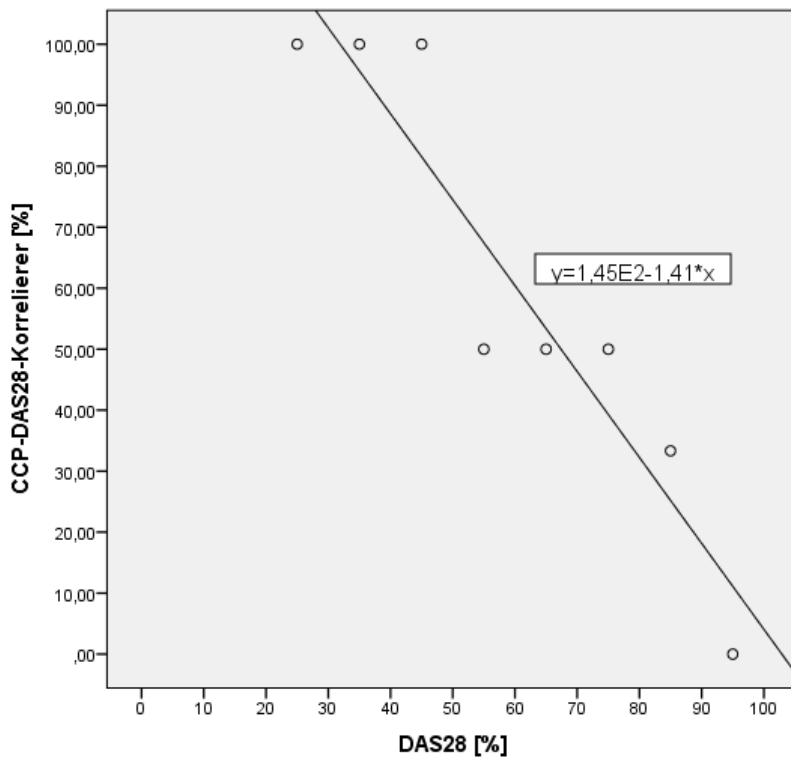


Abbildung 16 Lineare Regression „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“ zu DAS28, Gruppe mit Rituximab

Um das Ganze weiter zu festigen wurden, wie im Methodik-Teil beschrieben, die Prozent-„Korrelierer“ vereinfacht bei 50% der Entzündungswerte in „wenig Entzündung“ und „viel Entzündung“ geteilt und in einem Mann-Whitney-U Test die Unterschiede errechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 22-24 zusammengefasst.

Mann-Whitney U Test für „> 50%“ (1) / „< 50%“ (0) Gruppe MCV-DAS28-Korrelierer, ohne Rituximab						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
CRP	4,5	5	6,5	5	7,5	0,289
DAS28	4	5	7	5	5	0,117
VAS	3	5	8	5	0	<b>0,009</b>

Tabelle 22 Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“, ohne Rituximab

Mann-Whitney U Test für „> 50%“ (1) / „< 50%“ (0) Gruppe MCV-DAS28-Korrelierer, mit Rituximab						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
CRP	3	5	6	1	0	0,143
DAS28	4,38	4	4,63	4	7,5	0,882
VAS	4,4	5	6,6	5	7	0,251

Tabelle 23 Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“, mit Rituximab

Mann-Whitney U Test für „> 50%“ (1) / „< 50%“ (0) Gruppe CCP-DAS28-Korrelierer, mit Rituximab						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
CRP	-5,38	4	2,17	3	5	<b>0,046</b>
DAS28	7	3	3	5	0	<b>0,019</b>
VAS	5,38	4	3,36	4	4,5	0,268

Tabelle 24 Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“, mit Rituximab

Es zeigen sich genau bei den 3 Beispielen signifikante Unterschiede, die auch eine signifikante lineare Regression aufweisen. Des Weiteren bestätigen sich auch hier die Tendenzen, dass in der Gruppe ohne Rituximab eine höhere Prozentzahl an „Korrelierer“ bei mehr Entzündung vorliegt (der mittlere Rang bei „> 50%“ ist höher als bei „< 50%“), sowie in der Gruppe mit

Rituximab umgekehrt höhere Prozentzahlen an „Korrelierern“ bei weniger Entzündung bestehen.

## 4.5. Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss

### 4.5.1. Beschreibung der Untergruppenpopulation

19 Patienten konnten dieser Gruppe zugeteilt werden. Nur zwei davon erhielten an einem bzw. zwei Zeitpunkten Rituximab. Diese drei Werte wurden ausgeklammert.

Tabelle 25 zeigt die Grundlegenden Merkmale der Untergruppenpopulation bei Studieneinschluss.

Grundlegende Merkmale der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss (N=19)		
Variable	n	Median (IQR), falls nicht anders beschrieben
Alter [Jahre], Mittelwert ± SD	19	60,2 ± 12,4
Geschlecht, n (%)	19	
Männlich		10 (52,6%)
Weiblich		9 (47,4%)
Größe [m], Mittelwert ± SD	19	1,7 ± 0,09
Gewicht [kg]	19	73 (22,4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], Mittelwert ± SD	19	25,61 ± 4,43
Erosiver Verlauf, n (%)	19	5 (26,3%)
Morgensteifigkeit, n (%)	19	15 (78,9%)
anti-CCP-AK [U/ml], Mittelwert ± SD	19	352,18 ± 187,05
anti-MCV-AK [U/ml], Mittelwert ± SD	19	492,88 ± 412,76
Rheumafaktor [U/ml]	19	60 (124,3)
CRP [mg/l]	19	13,9 (13,32)
BSG [mm/h]	19	19 (36)
DAS28, Mittelwert ± SD	19	4,56 ± 1,35
VAS [mm], Mittelwert ± SD	17	59 ± 23
geschwollene Gelenke	19	3 (6)
schmerzhafte Gelenke	19	5 (8)
NSAR-Einnahme, n (%)	19	9 (47,4%)
DMARD-Einnahme, n (%)	19	1 (5,3%)
Biologica-Einnahme, n (%)	19	0 (0%)
Prednisolon-Einnahme, n (%)	19	8 (42,1%)

DAS28: Disease Activity Score 28, DMARD: disease-modifying antirheumatic drug  
Tabelle 25 Grundlegende Merkmale der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss,  
n= Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten



#### 4.5.2. Korrelationen

Analog zur Vorgehensweise bei den Gruppen mit und ohne Rituximab wurden in der Untergruppe der Patienten mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss Vierfeldertafeln zur Berechnung der Phi-Korrelation erstellt und ausgewertet.

##### 4.5.2.1. Anti-CCP-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-CCP-Antikörper fällt (-1)	18	4	22
Anti-CCP-Antikörper steigt (1)	25	5	30
Summe	43	9	52

*Tabelle 26 Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss*

Für das Verhältnis von Anti-CCP-Antikörper zu DAS28 wurde eine Phi-Korrelation von -0,02 bei einem  $p$  von 0,887 berechnet. Es besteht keine signifikante Korrelation.

##### 4.5.2.2. Anti-MCV-Antikörper und DAS28

Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Anti-MCV-Antikörper fällt (-1)	33	6	39
Anti-MCV-Antikörper steigt (1)	28	16	44
Summe	61	22	83

*Tabelle 27 Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss*

Für die Beziehung zwischen Anti-MCV-Antikörper und DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,237 bei einem  $p$ -Wert von 0,031. Somit besteht bei der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose genau wie bei allen Patienten ohne Rituximab eine positive, signifikante, leichte Korrelation zwischen Anti-MCV-Antikörper und der Krankheitsaktivität. Hier ist die Korrelation mit 0,237 sogar leicht höher, als bei der Gesamtgruppe ohne Rituximab mit 0,155.

##### 4.5.2.3. Rheumafaktor und DAS28

Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
Rheumafaktor fällt (-1)	53	7	60
Rheumafaktor steigt (1)	31	23	54
Summe	84	30	114

*Tabelle 28 Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss*

Mit einem  $r_{\text{Phi}}$  von 0,351 bei einem  $p$ -Wert von 0,00 zeigt sich auch in der Untergruppe zwischen dem Rheumafaktor und der Krankheitsaktivität eine mittelstarke, signifikante und positive Korrelation.

#### 4.5.2.4. CRP und DAS28

Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
CRP fällt (-1)	72	15	87
CRP steigt (1)	19	18	37
Summe	91	33	124

*Tabelle 29 Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss*

Beim Vergleich von CRP mit DAS28 ergab sich eine Phi-Korrelation von 0,325 bei einem  $p$  von 0,00. Es besteht eine mittelstarke, signifikante, positive Korrelation.

#### 4.5.2.5. BSG und DAS28

Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss			
	DAS28 fällt (-1)	DAS28 steigt (1)	Summe
BSG fällt (-1)	67	9	76
BSG steigt (1)	15	21	36
Summe	82	30	112

*Tabelle 30 Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss*

Auch zwischen BSG und DAS28 findet sich eine positive, signifikante, mittelstarke Korrelation von 0,49 und einem  $p$ -Wert von 0,00.

#### 4.5.2.6. Übersicht der Korrelationen

Korrelationen der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss					
	Anti-CCP-Antikörper	Anti-MCV-Antikörper	Rheumafaktor	CRP	BSG
Phi-Korrelation mit DAS28	-0,02	0,237	0,351	0,325	0,49
Näherungsweise Signifikanz	0,887	0,031	0,00	0,00	0,00
N	52	83	114	124	112

*Tabelle 31 Korrelationen der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss*

Bei den Patienten, die bei Studieneinschluss ihre Erstdiagnose bekommen haben, korrelieren auch wie schon bei der gesamt Studienpopulation CRP, BSG und der Rheumafaktor hochsignifikant und gut mit der Krankheitsaktivität, repräsentiert durch den DAS28. Außerdem korreliert der Anti-MCV-Antikörper gut mit dem DAS28, der Anti-CCP-Antikörper jedoch nicht.

### 4.5.3. Vergleich der gut korrelierenden Patienten mit den nicht gut korrelierenden Patienten

Auch in der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss wurden der Mann-Whitney-U Test und Chi-Quadrat-Test für Patienten, bei denen Anti-MCV-Antikörper und DAS28 gut korrelieren und solchen, bei denen sie nicht gut korrelieren, durchgeführt. Hier waren es 6 „Korrelierer“ und 9 „Nicht-Korrelierer“.

#### 4.5.3.1. Mann-Whitney-U Test

Die Ergebnisse des Mann-Whitney U Tests für die Untergruppe mit Erstdiagnose sind in Tabelle 32 gezeigt.

Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-Korrelierer (1) /Nicht-Korrelierer (0)						
	Mittlerer Rang Gruppe 0	N Gruppe 0	Mittlerer Rang Gruppe 1	N Gruppe 1	Mann-Whitney U	Asymptotische Signifikanz (2seitig)
Alter	9	9	6,5	6	18	0,288
BMI	9,22	9	6,17	6	16	0,195
Dauer der Erkrankung	8,33	9	7,5	6	24	0,414
Prednisolon Tagesdosis	25,83	40	30,62	13	213	0,298
Rheumafaktor	25,74	42	41,61	18	178	<b>0,001</b>
CRP	32,35	41	29,83	21	395,5	0,603
BSG	32,07	43	31,85	20	427	0,965
Leukozyten	30,92	43	31,19	18	383,5	0,956
DAS28	30,21	43	35,85	20	353	0,255
Geschwollene Gelenke	31,2	44	36,76	21	383	0,21
Schmerzhafte Gelenke	31,39	44	36,38	21	391	0,309
VAS	28,19	42	38,45	20	281	<b>0,034</b>

Korrelation 0: Nicht gut korrelierende Patienten; Korrelation 1: Gut korrelierende Patienten

Tabelle 32 Mann-Whitney U Test für „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“ (1) / „Nicht-Korrelierer“ (0)

Der Tabelle lässt sich entnehmen, dass beim Rheumafaktor und wiederum der visuellen Analogskala ein signifikanter Unterschied zwischen den gut und nicht gut korrelierenden Patienten festzustellen ist. Bei beiden waren die Werte im Durchschnitt bei den „Anti-MCV-AK-Korrelierern“ höher. Die Unterschiede werden im Folgenden anhand Boxplots mit Verteilung, Median und IQR dargestellt.

## Rheumafaktor

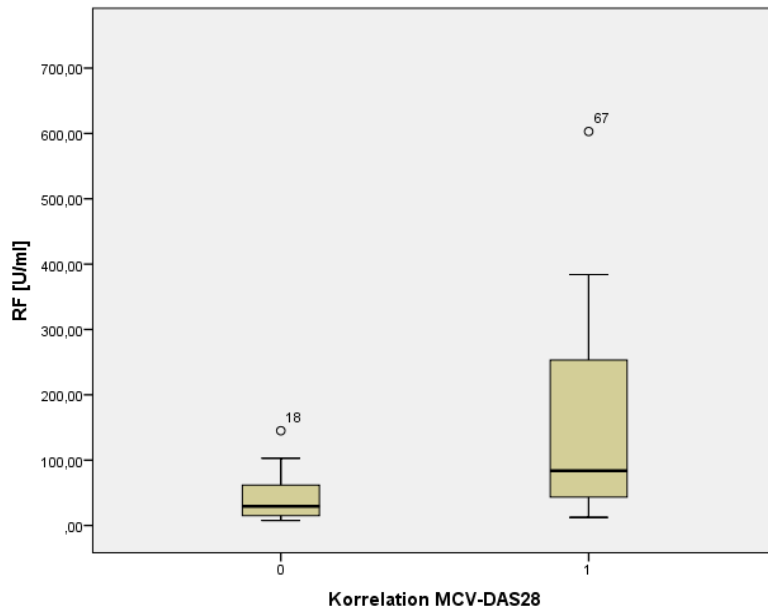


Abbildung 17 Verteilung Rheumafaktor [U/ml] bei den „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe Erstdiagnose bei Studieneinschluss

## VAS

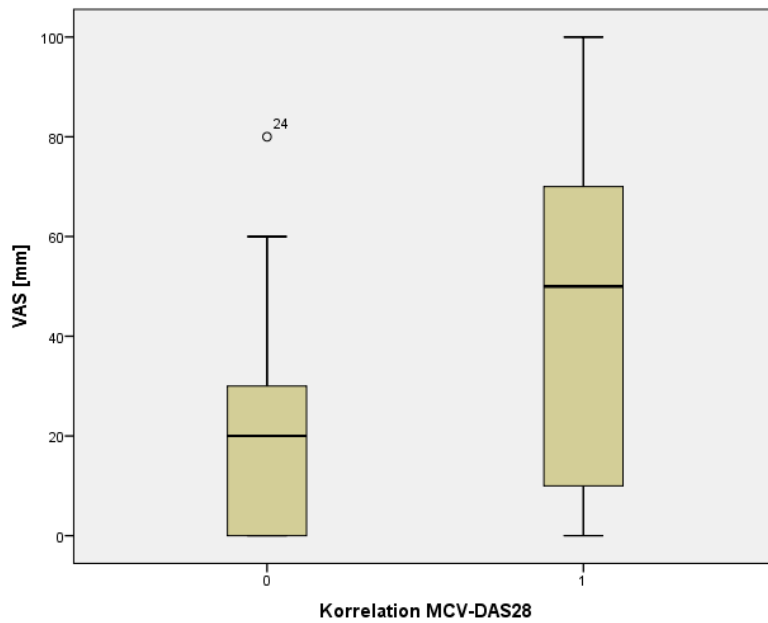


Abbildung 18 Verteilung VAS [mm] bei den „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe Erstdiagnose bei Studieneinschluss

#### 4.5.3.2. Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test

Bei den dichotom skalierten Merkmalen wurde wiederum der Chi-Quadrat bzw. der exakte Fisher-Test durchgeführt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierern“ und „Nicht-Korrelierern“ nachgewiesen. Im Folgenden die einzelnen Ergebnisse:

- Geschlecht: exakter Test nach Fisher,  $N = 15, p = 1$
- Erosiver Verlauf: exakter Test nach Fisher,  $N = 15, p = 1$
- NSAR-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 66) = 0,155; p = 0,694$
- DMARD-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 66) = 0,122; p = 0,727$
- Biologika-Einnahme: exakter Test nach Fisher,  $N = 66, p = 0,316$
- Prednisolon-Einnahme:  $\chi^2 (df = 1, N = 66) = 2,619; p = 0,106$
- Morgensteifigkeit:  $\chi^2 (df = 1, N = 65) = 2,503; p = 0,114$

## 5. Diskussion

### 5.1. Studienpopulation

In diese Studie eingeschlossen wurden 78 Patienten mit RF- und ACPA-positiver RA. Retrospektiv wurden die Blutwerte der ACPAs, Rheumafaktor, CRP, BSG und der DAS28 zu 6 Zeitpunkten innerhalb von zwei Jahren erfasst und ausgewertet.

Mit einem mittleren Alter von 61,5 Jahren ( $SD \pm 10,4$ ) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 5 Jahren ( $IQR \pm 12$ ) war die Kohorte vergleichbar mit Studienpopulationen aus anderen Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben, wie Wagner et al. (mittleres Alter: 65,3 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer: 11,9 Jahre) (92), Landmann et al. (59 Jahre, 34 Monate) (93), del Val del Amo et al. (61 Jahre, 7,6 Jahre) (94) und Ibn Yacoub et al. (47,5 Jahre, 13,1 Jahre) (95). Bei einem Anteil von 44,9% männlicher Patienten war die Geschlechterverteilung in unserer Studie annähernd ausgeglichen. In anderen Arbeiten überwog der Prozentsatz der Frauen deutlich, so zum Beispiel auch bei Wagner et al. (19,2% männlich) (92), Ursum et al. (14% männlich) (96) und del Val del Amo et al. (28,1% männlich) (94). Dies ist eher typisch für die Rheumatoide Arthritis, eine Erkrankung, die häufiger bei weiblichen Personen auftritt (1,6).

### 5.2. Anti-MCV-Antikörper

Einer der Antikörper, für den in verschiedenen Studien eine mögliche Verbindung mit der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis postuliert wurde, ist der Anti-MCV-AK. Nach dem Ausklammern der Messungen, die durch Einnahme des Medikaments Rituximab beeinflusst wurden, wurde eine schwache Korrelation zwischen dem Verlauf von Anti-MCV-AK und DAS28 gefunden ( $r_{\text{Phi}} = 0,155$ ;  $p = 0,003$ ).

Wagner et al. untersuchten 86 Patienten in einer retrospektiven Querschnittstudie hinsichtlich ihrer Anti-MCV-AK-Werte und fanden eine ebenfalls schwache Korrelation mit dem DAS28 ( $r = 0,213$ ;  $p = 0,049$ ) (92). Auch Ursum et al. kamen in ihrer Kohorte von 162 Fällen mit beginnender Arthritis zu vergleichbaren Ergebnissen ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ). In dieser Arbeit wurden die Werte von 123 RA-Patienten und 39 Patienten mit undifferenzierter anderweitiger Arthritis bei Erstuntersuchung und nach jeweils einem und zwei Jahren analysiert. Außer der schon erwähnten Spearman-Korrelation aller zusammengefassten Werte wurde eine *General Estimation Equation* (verallgemeinerte Schätzgleichung) angefertigt, um das Verhältnis zwischen Anti-MCV-AK und DAS28 im zeitlichen Verlauf zu untersuchen. Das Ergebnis

dieser Regressionsanalyse im 2-jährigen Follow-up war ein sehr geringer Zusammenhang ( $\beta = 0,00075$ ;  $p < 0,0001$ ) (96). Eine andere Methode den Verlauf zu berücksichtigen wendeten Lindenberg et al. an. Sie untersuchten Unterschiede in Anti-MCV-AK Immunglobulin-Isotypen im Hinblick auf das Ansprechen auf Rituximab und sammelten dafür Daten zum Studienbeginn und nach 6 Wochen. Im Zuge ihrer Arbeit analysierten sie die Korrelation von Anti-MCV-AK und DAS28 in 21 IgA Anti-MCV-AK positiven Patienten. Um die Verzerrung durch die zwei unterschiedlichen Messzeiten zu minimieren, wurden die Differenzen von Zeitpunkt 0 zum Ende des Follow-up der Blutwerte mit den Veränderungen im DAS28 korreliert. Dabei ergab sich ein durchaus relevanter Zusammenhang ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,023$ ) (97). Dieser könnte aber durch die Behandlung mit dem B-Zell-Antagonisten erklärt werden, dessen Einfluss in der vorliegenden Studie bewusst ausgeschlossen wurde.

Eine der größten Untersuchungen zur Thematik wurde 2007 von Bang et al. durchgeführt. Sie sammelten die Blutproben von 1151 RA-Patienten und entwickelten und untersuchten einen Anti-MCV-AK ELISA. 42 der Studienteilnehmer erhielten ein Follow-up über zwei bis drei Jahre, in denen mindestens 10 weitere Blutentnahmen erfolgten. So konnten insgesamt 427 Datensätze in die Korrelation einbezogen werden, die einen mittelstarken positiven Zusammenhang zwischen Anti-MCV-AK und DAS28 zeigte ( $r = 0,533$ ;  $p = 0,0003$ ) (98). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde bei Bang et al. allerdings der zeitliche Verlauf des Follow-ups nicht berücksichtigt und die Daten aller Blutentnahmen ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Entnahme verwendet (98).

Auch Reyes-Castillo et al. eruierten die Beziehung zwischen Anti-MCV-AK und DAS28. Zwar fanden sie heraus, dass bei 80 Patienten mit früher RA (weniger als 2 Jahre nach Diagnose) die Anti-MCV-AK positiven Patienten signifikant höhere DAS28 Werte aufwiesen, als die negativen ( $p = 0,04$ ), jedoch wurde kein Unterschied bei Patienten mit jeglicher Krankheitsdauer festgestellt. Außerdem ergab sich keine direkte Korrelation zwischen Anti-MCV-AK und DAS28 ( $r = 0,098$ ;  $p = 0,206$ ) (99). In einer prospektiven Studie von 40 Patienten mit früher RA (Symptombdauer < 1 Jahr) untersuchten Da Mota et al. den Zusammenhang zwischen Antikörpern und klinischer Remission. In einem Follow-up von 3 Jahren waren Anti-CCP-AK-, Anti-MCV-AK- oder RF-Titer nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten, die eine Remission (definiert als  $\text{DAS28} < 2,6$ ) erreichten oder nicht. Deshalb wurde den Antikörpern kein prädiktiver Wert hinsichtlich dem Abfall des DAS28 und somit keine Verbindung attestiert (100).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Korrelation des Anti-MCV-Antikörpers in die Befunde anderer Studien der letzten Jahre eingliedern.

### **5.3. Anti-CCP-Antikörper**

Etwas häufiger als der Anti-MCV-AK wurde der Anti-CCP-AK und seine Beziehung zur Krankheitsaktivität untersucht. Ergebnisse hierzu sind aber nach wie vor kontrovers. In dieser Studie wurde, wiederum nach Ausschluss der von Rituximab beeinflussten Messwerte, keine signifikante Korrelation zwischen dem Verlauf von Anti-CCP-AK Spiegel und dem DAS28 gefunden ( $r_{\text{Phi}} = 0,092$ ;  $p = 0,159$ ).

Es gibt einige Querschnittsstudien, die jeweils nur einen Zeitpunkt beleuchten. In der oben schon erwähnten Arbeit von Ursum et al. wurde neben dem Anti-MCV-AK auch der Anti-CCP-AK getestet. Dabei wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen Anti-CCP-AK Titer und DAS28 festgestellt ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,14$ ) (96). Gleichmaßen registrierten auch Serdaroğlu et al., Bang et al. und Reyes-Castillo et al. keine Korrelation ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,63$ /  $r = 0,129$ ;  $p = 0,416$ /  $r = 0,032$ ;  $p = 0,679$ ) (98,99,101).

Anders war das bei Del Val del Amo et al. Sie schlossen 89 Menschen in ihre Querschnittstudie ein, von denen 57 Anti-CCP-AK positiv waren. Bei diesen Antikörper-positiven Patienten wurde ein signifikant höherer mittlerer DAS28 festgestellt, als bei den Anti-CCP-AK negativen (4,31 vs. 3,3;  $p = 0,001$ ). Weiterhin wurden Gruppen gebildet nach Anti-CCP-AK Level (negativ, niedrig oder hoch) und DAS28 (Remission, niedrig-, moderat- oder hoch-aktiv). Dabei konnte sowohl zwischen dem Anti-CCP-AK Titer und den DAS28-Abstufungen, als auch umgekehrt zwischen den DAS28 Werten und den Anti-CCP-AK-Abstufungen ein linearer Zusammenhang aufgezeigt werden (jeweils  $p < 0,05$ ). Patienten mit höherer Krankheitsaktivität hatten also höhere Anti-CCP-AK Werte und Patienten mit hohem Anti-CCP-AK-Level hatten höhere DAS28-Werte. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen dem DAS28-Level (Remission, niedrig, moderat, hoch) und dem Anti-CCP-AK-Level (negativ, niedrig, hoch) festgestellt ( $r = 0,324$ ;  $p = 0,02$ ) (94). Auch Önder et al. konnten signifikant höhere DAS28 Werte in Anti-CCP-AK positiven gegenüber negativen Patienten verzeichnen (4,82 vs. 3,84;  $p = 0,01$ ). Des Weiteren beschrieben sie anhand einer multivariaten logistischen Regression einen Zusammenhang zwischen Anti-CCP-AK-Positivität und dem DAS28 (OR: 2,0; 95% CI: 1,0 - 3,98;  $p = 0,049$ ) (102). Li et al. untersuchten 167 Nord-chinesische Han Patienten (112 mit RA, 55 nicht-RA) und fanden eine moderate Korrelation ( $r = 0,404$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen Anti-CCP-



AK und DAS28 (103). Einen sogar noch deutlicheren Zusammenhang konnten Ibn Yacoub et al. in einer Kohorte von 245 Patienten zeigen ( $r = 0,531$ ;  $p = 0,001$ ) (95). Ähnlich stark war die Verbindung bei Predeteanu et al., die retrospektiv 111 RA-Patienten untersuchten ( $r = 0,437$ ) (104). Ebenso konnten Esalatmanesh et al. eine recht starke positive Korrelation zwischen Anti-CCP-AK-Serumkonzentrationen und DAS28 in einer linearen Regression darstellen ( $R^2 = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ) (105).

Andere Arbeiten waren, ähnlich der vorliegenden Arbeit, als Verlaufsstudien angelegt. Landmann et al. z.B. schlossen 40 Anti-CCP-AK-positive RA-Patienten in ihre Studie mit ein. Für 38 dieser Patienten waren zwischen 2 und 12 (Median 5) komplette Datensätze in einem Follow-up von 3 - 42 Monaten verfügbar, insgesamt flossen 235 in die Arbeit ein. Für die Summe aller Werte errechneten die Autoren eine schwache Korrelation zwischen Anti-CCP-AK-Titer und DAS28 ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,001$ ). Darüber hinaus wurde für jeden Studienteilnehmer mit mehr als einem Datensatz ein individueller Korrelationskoeffizient erstellt. Diese schwankten zwischen  $r = -1$  und  $r = 1$ , es gab also keinen einheitlichen Zusammenhang bei den individuellen Patienten. Was allerdings herausgefunden wurde, ist ein signifikant positiverer mittlerer Korrelationskoeffizient in der Kohorte, die mit Rituximab behandelt wurde, im Gegensatz zur Gruppe ganz ohne Behandlung. Dies kann wiederum der Wirkweise des Medikaments zugeschrieben werden, was auch Landmann et al. so erklärten. Zwischen den anderen Behandlungsregimen (DMARDs oder TNF $\alpha$ -Blocker) konnte kein sicherer Trend zu einer positiven oder negativen Korrelation festgestellt werden. So folgerten die Autoren zusammenfassend, dass wiederholte Messungen des Anti-CCP-AK-Spiegels keinen generellen Nutzen für das Monitoring der Krankheitsaktivität besitzen (93).

Insgesamt wurden in verschiedenen Studienansätzen sehr unterschiedliche Ergebnisse gefunden und eine abschließende Aussage bezüglich einer Verbindung von Anti-CCP-AK zur Krankheitsaktivität kann noch nicht getroffen werden.

#### **5.4. Rheumafaktor**

Ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die Tatsache, dass der zeitliche Verlauf des Rheumafaktors besser mit dem des DAS28 korreliert, als der der ACPAs ( $r_{\text{Phi}} = 0,283$ ;  $p = 0,00$ ).

Landmann et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,00001$ ) (93) und auch Ibn Yacoub et al. und Serdaroğlu et al. stellten eine nicht zu vernachlässigende Korrelation zwischen RF- und DAS28-Werten fest ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$  /  $r = 0,3$ ;  $p = 0,03$ ) (95,101). Aletaha

et al. postulierten sogar, dass das Vorhandensein von RF und nicht das von ACPAs mit höherer Krankheitsaktivität zusammenhängt (106). So scheint dieser Zusammenhang doch überwiegend gesichert zu sein. Warum Rheumafaktoren dennoch nicht als Marker für Krankheitsaktivität im klinischen Alltag in Gebrauch sind, kann daran liegen, dass die Korrelation zwar signifikant, aber nur mittelstark ausgeprägt ist. Außerdem scheint der RF stärker von der Therapie beeinflusst zu werden, als die ACPAs (107–109). Damit wäre er als Indikator für das Anschlagen einer Therapie sinnvoller eingesetzt.

## **5.5. Höhere Korrelation bei stärkerer Entzündung**

Die Korrelation zwischen den ACPAs und der Krankheitsaktivität an sich ist also, wie eben dargestellt, vielseitig erforscht worden. In dieser vorliegenden Analyse wurde jedoch noch einen Schritt weitergegangen. Es war von Interesse, ob sich Unterschiede zwischen Patienten, bei denen die Antikörper gut mit dem DAS28 korrelieren und solchen, bei denen kein guter Zusammenhang besteht, feststellen lassen. So wäre es eventuell möglich, Merkmale zu identifizieren, die die Korrelation beeinflussen. In diesem Zuge könnten dann Subgruppen bestimmt werden, bei denen Follow-up Untersuchungen der ACPAs durchaus sinnvoll wären. Wiederum nach Entfernung der Werte, die durch Rituximab beeinflusst wurden, wurden die Patienten in „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ unterteilt. Anhand von Mann-Whitney U- und Chi-Quadrat-Tests ließen sich Unterschiede in folgenden Attributen feststellen: RF, CRP, BSG, DAS28, VAS und Prednisolon-Einnahme und -Tagesdosis, mit jeweils höheren Werten bei den „Korrelierern“. Bis auf den RF sind das alles Zeichen der Entzündung oder Krankheitsaktivität, wobei die VAS und BSG natürlich Teil der DAS28-Erhebung sind. Auch die Prednisolon-Tagesdosis spiegelt indirekt die Entzündung wieder, da das Medikament dagegen eingesetzt wird. Kein Unterschied wurde hingegen bei den demographischen Kriterien wie Alter, BMI und Geschlecht gefunden. Ebenso wenig bei Morgensteifigkeit, Erosivität, Dauer der Erkrankung oder Einnahme der anderen Medikamentengruppen, nämlich NSAR, DMARDs und Biologika.

Da die signifikanten Unterschiede alle im Bereich der Entzündung und Aktivität lagen, wurden weitere statistische Untersuchungen für CRP, DAS28 und VAS durchgeführt, um den Einfluss auf die Korrelation umfassender zu beschreiben. Diese ergaben grundsätzlich auch eine höhere Korrelation bei höheren Entzündungs- bzw. Aktivitätswerten.

Diese Statistik verliert durch die Tatsache, dass die Einteilung der „Korrelierer“-Gruppen nur an den Tendenzen und nicht den direkten Korrelationen festgemacht wurde, etwas an

Aussagekraft. Außerdem wurde bei den weiterführenden Untersuchungen die Stichprobenzahl der Zehntel-Einteilungen teilweise sehr niedrig, bis zu  $n < 5$ , was nicht mehr repräsentativ ist. Deswegen soll lediglich beschrieben werden, dass es Hinweise gibt, dass bei mehr Entzündung und Aktivität eine stärkere Korrelation zwischen Anti-MCV-AK und DAS28 zu beobachten ist. Aus den vorliegenden Daten der explorativen, retrospektiven Studie kann somit aber weder der genaue ursächliche Zusammenhang, noch eine exakte Vorhersage erfolgen. Daher ziehen diese Ergebnisse momentan noch keine direkten Konsequenzen für den klinischen Alltag nach sich. Vor allem, da es einfacher und billiger ist, die Entzündungszeichen und den DAS28 selbst zu gewinnen, als den Anti-MCV-AK routinemäßig abzunehmen. Dennoch ist es ein neuer und interessanter Informationsgewinn, der bei Bedarf noch weiter erforscht werden kann.

Die einzige Studie, in der auch Unterschiede innerhalb der Korrelation untersucht wurden, war die von Landmann et al., wobei in dieser Arbeit mehr auf die Feinheiten der Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelation eingegangen wurde, nicht Anti-MCV-AK. Wie im Abschnitt über Anti-CCP-AK schon beschrieben, errechneten die Forscher für 38 Patienten jeweils individuelle Korrelationskoeffizienten zwischen Anti-CCP-AK und DAS28, die sich zwischen  $r = -1$  und  $r = 1$  bewegten. Dann stellten sie fest, dass zwar kein signifikanter Unterschied in den Anti-CCP-AK-Titern an sich zwischen erosiver und nicht-erosiver RA bestand, wohl aber die individuellen Korrelationskoeffizienten bei den Patienten mit erosiver RA signifikant positiver waren, als bei denen mit nicht-erosiver RA (93). Auch ein erosiver Verlauf ist ein Hinweis auf eine aktivere Form der RA, was die These stützt, dass eine stärkere Korrelation bei einer aktiveren und mehr entzündlichen Krankheitsform besteht. Jedoch limitiert auch in der Studie von Landmann et al. die Anzahl der Studienteilnehmer und die Zahl der Messungen für den individuellen Korrelationskoeffizienten (Median 5) die Aussagekraft (93).

Es bleibt also nach wie vor offen, ob es spezielle Subgruppen gibt, bei denen eine wiederholte Kontrolle der ACPAs Sinn macht. Auch Landmann et al. sind der Meinung, dass dies in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden könnte (93).

## **5.6. Einfluss einer Therapie mit Rituximab**

Das Medikament Rituximab, ein chimärer, monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20, wird seit 2006 erfolgreich als Biologikum bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt (110). CD20 wird hauptsächlich von B-Zellen exprimiert, so dass Rituximab nachweislich diese Lymphozyten, zumindest für eine gewisse Zeit, depletiert (111–114). Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass eben diese B-Zellen an der Produktion der

ACPAs beteiligt sind (115). So lässt sich folgern, dass der Einsatz des Medikaments Rituximab die Blutwerte dieser Antikörper senkt. Eben dieser Effekt wurde z.B. auch in einer Studie von Fabris et al. eruiert. Sie haben 30 RA-Patienten, die vorher mindestens 6 Monate erfolglos mit DMARDs und/oder anti-TNF $\alpha$ -Biologika behandelt wurden, mit RTX behandelt und untersucht. Bei 22 dieser Patienten konnten Anti-MCV-AK und Anti-CCP-AK kurz vor der ersten Infusion, nach 1, 3 und 6 Monaten abgenommen werden. Aus diesen Daten konnte gezeigt werden, dass sowohl die Titer des Anti-MCV-AK, also auch die des Anti-CCP-AK im Laufe des Follow-up stetig und signifikant fielen (91). Auch in einer Arbeit von Cambridge et al. fielen RF und Anti-CCP-AK nach erfolgreichem Anschlagen einer RTX-Therapie ab (116). Diese Wirkung war der Grund, warum in der vorliegenden Arbeit alle Werte, die von der Einnahme von RTX beeinflusst waren, herausgenommen und getrennt betrachtet wurden.

26 Patienten wurden an einem oder mehreren Zeitpunkten der Datenerhebung mit Rituximab behandelt, 9 davon zu Studienbeginn. Nur die Werte, die tatsächlich unter Einfluss des Medikaments standen, wurden zur gesonderten Gruppe gerechnet. In dieser Kohorte ergab sich eine bessere Korrelation zwischen DAS28 und sowohl Anti-CCP-AK, als auch RF ( $r_{\text{Phi}} = 0,423$ ;  $p = 0,001$  /  $r_{\text{Phi}} = 0,345$ ;  $p = 0,001$ ), als in der Vergleichspopulation ohne Rituximab-Therapie. Die Korrelation mit Anti-MCV-AK war nur knapp nicht signifikant ( $r_{\text{Phi}} = 0,198$ ;  $p = 0,052$ ). Diese Zusammenhänge scheinen die modulierende RTX-Wirkung sowohl auf die Krankheitsaktivität (112) als auch die ACPAs (91,116) zu bestätigen. Wenn nämlich sowohl der DAS28, also auch Anti-CCP-AK und Anti-MCV-AK unter dem Einfluss des Medikaments abfallen, dann korrelieren sie besser. Das Gleiche gilt für den Rheumafaktor, für den auch ein signifikantes Absinken nach RTX-Einnahme beschrieben wurde (116).

Auch die von Rituximab beeinflusste Gruppe wurde auf Unterschiede zwischen „Korrelierern“ und „Nicht-Korrelierern“ analysiert. Hierbei wurden für „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“ signifikant niedrigere Werte im DAS28, VAS und der Prednisolon-Tagesdosis gefunden. Interessanterweise gab es also wiederum nur im Bereich von Entzündung bzw. Aktivität signifikante Unterschiede, doch genau entgegengesetzt zur Studienpopulation ohne den Rituximab-Einfluss. Auch hier wurde für DAS28, CRP und VAS weiterführend statistisch untersucht und es bestätigte sich, dass in dieser Subgruppe weniger Korrelation im Bereich von hoher Entzündung bzw. Aktivität besteht. Das erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich, kann aber wiederum durch das Medikament erklärt werden: Nachweislich schlägt Rituximab bei 30 - 40% der Fälle gar nicht an (97,116–119). Bei den Patienten aber, bei denen es wirkt, senkt es die ACPAs und ebenso den DAS28 und die Entzündungswerte (91,112,116). So sind also im Bereich niedriger Entzündung/Aktivität auch die ACPA-Titer und der DAS28 niedrig

bzw. gefallen, so dass sie gut miteinander korrelieren. Tatsächlich wurden ja bei der Gruppeneinteilung in „Korrelierer“ und „Nicht-Korrelierer“ die Trends der Antikörper und des DAS28 (steigt oder fällt) berücksichtigt und der Haupteffekt der Zuweisung zur Gruppe der „Korrelierer“ unter RTX-Einnahme kommt von der Konstellation „beides fällt“. (85% bei Anti-CCP-AK, 76,6% Anti-MCV-AK). So ist es nur verständlich, dass im Bereich eines niedrigeren DAS28/VAS/CRP auch prozentual mehr „Korrelierer“ gefunden werden. Im Bereich hoher Entzündung und Aktivität hat wahrscheinlich Rituximab nicht oder nicht ganz angeschlagen, weshalb die Werte nur zum Teil beeinflusst sind. So verhalten sie sich unterschiedlich und es lässt sich hier keine gute Korrelation nachweisen. Damit ist eine mögliche Erklärung für die etwas kuriose Umkehr der Tendenzen gefunden. Allerdings wurden die Fallzahlen hier noch kleiner, als in der Gruppe ohne RTX.

Somit ist die gesonderte Betrachtung von mit Rituximab behandelten Patienten in dieser Arbeit zu Recht erfolgt. Zusätzlich konnten Erkenntnisse über den Einfluss des Medikaments aus anderen Studien unterstützt werden.

## **5.7. Krankheitsdauer**

Ferner wird auch die Krankheitsdauer als möglicher Störfaktor bei der Korrelationsberechnung diskutiert. In manchen Arbeiten wurde ein Zusammenhang zwischen den ACPAs und der Dauer der RA-Erkrankung gefunden (92,95,99), in anderen nicht (102,103). Die Patienten der vorliegenden Studie waren bei Studieneinschluss median 5 Jahre (IQR 12) an RA erkrankt. Die Spanne reichte von 0 bis 42 Jahre. Da die mögliche Relevanz der Krankheitsdauer nicht unbeachtet bleiben sollte, wurden die 19 Patienten, die bei Studienbeginn ihre RA-Diagnose in Bad Abbach neu erhalten hatten, noch einmal separat in einer Gruppe analysiert. Interessanterweise wurden hier aber keine wesentlichen Unterschiede zur Hauptgruppe gefunden.

## **5.8. Limitierende Faktoren der Studie**

### **5.8.1. Vergleich von Tendenzen**

Natürlich gibt es auch in dieser Studie ein paar limitierende Faktoren. Zum einen war es nicht möglich, die direkten Zahlenwerte der ACPAs mit DAS28 zu vergleichen, da sie aufgrund möglicher Verdünnungsfehler nur bis zu einem Cut-off von 500 bzw. 1000 U/ml gemessen wurden. So konnten nur die jeweiligen Tendenzen korreliert werden, die zwar aussagen, ob ein

Wert gestiegen oder gefallen ist, jedoch nicht berücksichtigen, wie stark. Auch konnte wegen des dichotomen Skalenniveaus lediglich eine Phi-Korrelation berechnet werden. Diese besitzt zwar durchaus Aussagekraft, aber nicht so stark, wie Produktmoment- oder Rangkorrelationen mit höherem Skalenniveau. Dies sollte beim Vergleich der Korrelations-Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien, die meist eine Pearson- oder Spearman-Korrelation verwendet haben, beachtet werden.

Allerdings beinhaltet die Kodierung auf Tendenzen auch einen neuen Ansatz, um wirklich die zeitlichen Fluktuationen der ACPAs und des DAS28 zu vergleichen und nicht nur Momentaufnahmen wiederzugeben. Bei der Mehrzahl der Studien dagegen wurden die Werte für die Korrelationsberechnung an einem einzigen Zeitpunkt gemessen (92,94,95,99,102,103,105). Und selbst bei den Arbeiten, bei denen Daten zu mehreren Zeitpunkten pro Patient erhoben wurden, gehen diese Werte zusammengefasst in die statistischen Berechnungen ein, womit die Betrachtung im Kurs der Erkrankung verloren geht. Mit der Kodierung auf Tendenzen mag also zwar ein Verlust der Aussagekraft einhergehen, jedoch konnte so mehr Wert auf den zeitlichen Verlauf gelegt werden.

### **5.8.2. Testauswahl**

Im vorhergehenden Abschnitt wurde angesprochen, dass auf die im Vergleich zur Pearson-Korrelation etwas weniger aussagekräftige Phi-Korrelation zurückgegriffen werden musste. Des Weiteren mussten auch beim Vergleich der „Korrelierer“ Tests gewählt werden, die einen gewissen Informationsverlust beinhalten (z.B. der Mann-Whitney-U-Test, statt t-Test). Beides geschah aufgrund der Skalenniveaus und der Verteilung der Werte. So wurde die Beweiskraft etwas reduziert, dafür ist die Auswertung aber robust (120). Weiterhin werden, wie schon erwähnt, bei den genauen Untersuchungen der Korrelation in den Entzündungsstadien die Fallzahlen für die Lineare Regression teilweise zu klein. Insgesamt aber ist mit einer Studienpopulation von  $n = 78$  und jeweils bis zu 6 erhobenen Zeitpunkten doch eine repräsentative Datenmenge vorhanden. Natürlich könnten in einer größer angelegten, prospektiven Studie noch genauere und bessere Aussagen getroffen werden.

### **5.8.3. Einfluss anderer Medikamente**

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nur die Wirkung von Rituximab gesondert betrachtet wurde, nicht aber der mögliche Einfluss der anderen Biologika oder DMARDs. Das liegt zum einen daran, dass die Fallzahlen zu klein geworden wären, hätte man jede

Medikamentengruppe einzeln untersucht. Zum anderen werden im klinischen Alltag, für den diese Studie ja im besten Fall Aussagen treffen sollte, auch Patienten mit verschiedensten Behandlungsregimen angetroffen.

Nun ist aber gerade für RTX der Einfluss schon zahlreich untersucht, gut etabliert und über die Depletion der B-Zellen auch nachvollziehbar (91,112,116). Anders verhält es sich z.B. bei den oft genutzten TNF $\alpha$ -Blockern. Modi et al. befassen sich in einem Review-Paper mit mehreren Studien, die den Effekt gezielter RA-Therapien auf die ACPAs und B-Zell-Antwort analysierten. In dieser Zusammenschau wurden unter anderem für TNF-Antagonisten und orale DMARDs keine so einheitlichen Ergebnisse gefunden, wie für Rituximab (90). So wurde folgerichtig Rituximab in dieser Studie gesondert untersucht.

## 6. Zusammenfassung

Der diagnostische Zusatznutzen von Anti-MCV-AK und Anti-CCP-AK, vor allem bei RF-negativen Patienten, ist in der Rheumatologie mittlerweile gut etabliert. So wurden diese beiden Immunparameter 2010 auch in die EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis mit aufgenommen. Das Verhalten dieser Antikörper im Kurs der Erkrankung und ihr Wert im individuellen Follow-up sind allerdings noch nicht ausreichend geklärt.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die Höhe der Titer von Anti-CCP-AK, Anti-MCV-AK und Rheumafaktor bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf mit der Krankheitsaktivität korreliert. Retrospektiv wurden die Titer für Anti-CCP-AK, Anti-MCV-AK, Rheumafaktor, CRP, BSG und der DAS28 von 78 Patienten zu 6 Zeitpunkten innerhalb von zwei Jahren erfasst und ausgewertet.

Nach Feststellung der Tendenzen wurde jeweils für Anti-MCV-AK, Anti-CCP-AK, RF, CRP und BSG Phi-Korrelationen mit dem DAS28 errechnet. Dabei ergab sich eine mittelstarke, signifikante Korrelation für CRP, BSG und RF, eine leichte, signifikante Korrelation für Anti-MCV-AK und keine signifikante Korrelation für Anti-CCP-AK.

Bei weiterführenden Untersuchungen von Patienten mit guter Korrelation und solchen mit schlechter bis gar keiner Korrelation wurde versucht anhand des Mann-Whitney U Tests und Chi-Quadrat-Tests Unterschiede zu definieren. Dies gelang vor allem im Bereich der Entzündung, nämlich bei RF, CRP, BSG, DAS28, VAS, Prednisolon-Einnahme und -Tagesdosis.

Wegen dem Einfluss auf die RA-spezifischen Antikörper wurden Patienten, die mit RTX behandelt wurden, aus der ursprünglichen Studienpopulation ausgeschlossen und gesondert betrachtet. Hier waren die Ergebnisse hinsichtlich CRP, BSG, RF und Anti-MCV-AK vergleichbar mit der Hauptgruppe. Auffällig war eine relativ starke, signifikante Korrelation von Anti-CCP-AK. Dies könnte aber mit der Wirkung des Medikaments erklärt werden. Signifikante Unterschiede zwischen gut und schlecht korrelierenden Personen wurden für Anti-MCV-AK im Bereich DMARD- und Prednisolon-Einnahme gefunden, für Anti-CCP-AK bei DAS28, VAS und Prednisolon-Tagesdosis.

Des Weiteren fand sich tendenziell bei mehr Entzündung eine stärkere Korrelation der ACPAs mit dem DAS28, was sich bei Rituximab-Einnahme aber umkehrt.

19 Personen waren von besonderem Interesse, da bei ihnen die Diagnose der RA direkt bei Studieneinschluss gestellt wurde und somit zuvor kein langer Krankheitsverlauf vorlag. Für diese Untergruppe wurden noch einmal separat Korrelation und Unterschiede untersucht. Wie



in der ganzen Studienpopulation korrelierten hier RF, CRP und BSG mittelstark mit dem DAS28. Anti-MCV-AK korrelierte noch etwas besser, als in der Hauptgruppe und Anti-CCP-AK korrelierte gar nicht. Unterschiede, im Sinne von höherer Korrelation bei höheren Werten, fanden sich bei RF und VAS. Somit verhält sich die Untergruppe mit Erstdiagnose der Rheumatoiden Arthritis bei Studieneinschluss ähnlich wie die Gesamtgruppe ohne Rituximab. Die Tauglichkeit der ACPAs als klinischer Verlaufsparemeter bei der RA ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Trotz der berechtigten Kritikpunkte hinsichtlich der Testauswahl trägt auch diese Arbeit Erkenntnisse dazu bei. Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass Anti-MCV-AK besser mit der Krankheitsaktivität korrelieren, als Anti-CCP-AK. Stärker als die beiden noch korreliert RF mit DAS28. Da die gefundene Korrelation in dieser Kohorte aber nur relativ schwach ist, ist nicht davon auszugehen, dass sich die wiederholte Abnahme der Antikörper generell im RA-Monitoring lohnen wird. Gleichwohl könnten aber durchaus Subgruppen bestehen, bei denen der Zusammenhang stark genug ist, um einen Einsatz in der klinischen Routine zu rechtfertigen. Um diese zu identifizieren sind jedoch größer angelegte Studien notwendig.

## Literaturverzeichnis

---

1. Herold G, editor. Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerold Herold; 2017. 997 p. ger.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81. doi:10.1002/art.27584
4. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;1(8542):1108–11.
5. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29(6):706–14.
6. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 23–12.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet] [cited 2017 Jun 29]. Available from: <http://www.gbe-bund.de>
8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19. doi:10.1056/NEJMra1004965
9. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 372. doi:10.1186/ar578
10. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(1):30–7. doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1<30:AID-ANR5>3.0.CO;2-B
11. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–61. doi:10.1038/nature01661
12. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, Reinius L, Acevedo N, Taub M, Ronninger M, Shchetynsky K, Scheynius A, Kere J, Alfredsson L, Klareskog L, Ekström TJ, Feinberg AP. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013;31(2):142–7. doi:10.1038/nbt.2487.
13. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):279–83. doi:10.1097/BOR.0b013e32832a2e16
14. Seemayer CA, Distler O, Kuchen S, Müller-Ladner U, Michel BA, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Die Rheumatoide Arthritis: Neuentwicklungen in der Pathogenese unter besonderer Berücksichtigung der synovialen Fibroblasten. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2001;60(5):309–18. doi:10.1007/s003930170030
15. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245–52.
16. Miehle W, Albrecht HJ, editors. *Rheumatologie in Praxis und Klinik: 631 Tabellen*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2000. 1326 p. ger.
17. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J*. 1977;1(6055):195–7.
18. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916–20.
19. van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-65-74.
20. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(1):44–8.

21. da Mota, Licia Maria Henrique, Laurindo IMM, Dos Santos Neto, Leopoldo Luiz, Lima FAC, Viana SL, Mendlovitz PS, Fernandes JL. Imaging diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012;52(5):757–66.
22. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094–108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
23. van der Heijde DM. Radiographic imaging: The 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39 Suppl 19–16.
24. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(12):2762–70. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2762:AID-ANR16>3.0.CO;2-#
25. Ohrndorf S, Backhaus M. Gelenk-Ultraschall bei rheumatoider Arthritis [Ultrasound examination in rheumatoid arthritis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(16):1223–6. ger. doi:10.1055/s-0041-103783
26. Wakefield RJ, D'Agostino M-A, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK, Joshua F, Naredo E, Schmidt WA, Grassi W, Moller I, Pineda C, Klauser A, Szkudlarek M, Terslev L, Balint P, Bruyn GAW, Swen WAA, Jousse-Joulin S, Kane D, Koski JM, O'Connor P, Milutinovic S, Conaghan PG. The OMERACT Ultrasound Group: Status of current activities and research directions. *J Rheumatol.* 2007;34(4):848–51.
27. Tan YK, Østergaard M, Conaghan PG. Imaging tools in rheumatoid arthritis: Ultrasound vs magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 7vii36–42. doi:10.1093/rheumatology/kes329
28. Wakefield RJ, Kong KO, Conaghan PG, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. The role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S42–9.
29. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M. Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis [Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2012;71(10):841–9. ger. doi:10.1007/s00393-011-0928-x
30. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(3):692–701. doi:10.1002/art.21675
31. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):617–22. doi:10.1136/ard.2005.044784
32. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360–6. doi:10.1097/BOR.0b013e32835f693f
33. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(3):722–32. doi:10.1002/art.20878
34. Toutouzas K, Sfikakis PP, Karanasos A, Aggeli C, Felekos I, Kitas G, Zampeli E, Protogerou A, Stefanadis C. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: Hypothesis-generating insights from a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):76–80. doi:10.1093/rheumatology/kes349
35. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):952–5. doi:10.1136/ard.2003.018101
36. Westhoff G, Weber C, Zink A. Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis. Besonders betroffene Outcomeparameter [Comorbidity in rheumatoid arthritis of early onset. Effects on outcome parameters]. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2006;65(6):487–8, 490–4, 496. ger. doi:10.1007/s00393-006-0102-z
37. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(9):2287–93. doi:10.1002/art.10524
38. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1988;31(3):315–24.
39. Nikiphorou E, Rannio T, Sokka T. Rheumatoid Arthritis in the 21st Century: Treatment Patterns and Disease Activity States. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1542–4. doi:10.3899/jrheum.150615

40. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–48. doi:10.1016/S0140-6736(17)31491-5
41. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg J-E, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, Wit M de, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
42. AWMF Leitlinien-Detailansicht Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie [Internet] [cited 2018 Mar 13].
43. Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, Valentini V, Vitale A, Talarico R, Cantarini L, Frediani B. One year in review 2016: Novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):357–72.
44. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Management of rheumatoid arthritis: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338b702. doi:10.1136/bmj.b702
45. Vliet Vlieland TPM, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):259–64. doi:10.1097/BOR.0b013e32834540fb.
46. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(6):762–84. doi:10.1002/art.23721
47. Hasler P, Gabay C. Rheumatoid arthritis: From basic findings and clinical manifestations to future therapies. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):339–41. doi:10.1007/s00281-017-0635-z
48. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594–602. doi:10.1056/NEJM200011303432202
49. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, Symmons DPM. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522–8. doi:10.1136/ard.2009.118935
50. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1939. *APMIS*. 2007;115(5):422-38; discussion 439. doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_682a.x
51. CELLULAR ORIGIN OF RHEUMATOID FACTOR. *Lancet*. 1960;275(7122):479–80. doi:10.1016/S0140-6736(60)90406-2
52. Song YW, Kang EH. The pathogenic role of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2010;5(6):651–8. doi:10.2217/IJR.10.62
53. Biological Significance of Rheumatoid Factor. *Lancet*. 1970;295(7655):1034–5. doi:10.1016/S0140-6736(70)91156-6
54. Carson DA, Chen PP, Fox RI, Kipps TJ, Jirik F, Goldfien RD, Silverman G, Radoux V, Fong S. Rheumatoid factor and immune networks. *Annu Rev Immunol*. 1987;5:109–26. doi:10.1146/annurev.iy.05.040187.000545
55. Vaughan JH. 1992 Joseph J. Bunim Lecture. Pathogenetic concepts and origins of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;36(1):1–6.
56. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1282–4.
57. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, Koning MHMT de, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BAC. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(2):380–6. doi:10.1002/art.20018

58. Bos WH, van de Stadt LA, Sohrabian A, Rönnelid J, van Schaardenburg D. Development of anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor isotypes prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):405. doi:10.1186/ar4511
59. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5244. doi:10.1136/bmj.e5244
60. Egerer K, Feist E, Burmester G-R. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: Antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(10):159–63. doi:10.3238/ärztebl.2009.0159
61. Larkin JG, Sturrock RD, Stimson WH. A rapid enzyme immunoassay for the detection of IgM rheumatoid factor--a comparison of "sero-negative" and "sero-positive" rheumatoid patients. *J Clin Lab Immunol*. 1986;20(4):207–9.
62. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727–34. doi:10.1155/2013/726598
63. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, Michaud K, Sayles H, Reimold AM, Caplan L, Cannon GW, Kerr G, Mikuls TR, Robinson WH. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2014;66(4):813–21. doi:10.1002/art.38307
64. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, Smolen JS, Steiner G. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1731–6. doi:10.1136/ard.2005.035691
65. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797. doi:10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
66. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;47(2):155–65. doi:10.1002/art.10241
67. Feist E, Egerer K, Burmester G-R. Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis [Autoantibody profile in rheumatoid arthritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2007;66(3):212-4, 216-8. ger. doi:10.1007/s00393-007-0159-3
68. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 2S1-5. doi:10.1186/ar551
69. Schellekens GA, Jong BA de, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1998;101(1):273–81. doi:10.1172/JCI1316
70. NIENHUIS RL, MANDEMA E. A NEW SERUM FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:302–5.
71. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979;2(6182):97–9.
72. Vossenaar ER. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):373–81. doi:10.1136/ard.2003.012211
73. van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: A small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2(4):249–51. doi:10.1186/ar95
74. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, Serre G. The Major Synovial Targets of the Rheumatoid Arthritis-Specific Antifilaggrin Autoantibodies Are Deiminated Forms of the - and -Chains of Fibrin. *The Journal of Immunology*. 2001;166(6):4177–84. doi:10.4049/jimmunol.166.6.4177
75. Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, Burmester GR. Association of citrullinated proteins with synovial exosomes. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(12):3809–14. doi:10.1002/art.22276
76. van Steendam K, Tilleman K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):830–7. doi:10.1093/rheumatology/keq419
77. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, van Venrooij WJ, Ménard HA. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-50. doi:10.1186/ar1149

78. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: An updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(3):408. doi:10.1007/s11926-014-0408-9
79. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659–72. doi:10.1016/S0140-6736(09)60008-8
80. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, Siegelman S, Connors G, Robinson WH, Bathon JM. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1487–94. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203160
81. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM.* 2010;103(3):139–46. doi:10.1093/qjmed/hcp165
82. Klareskog L, Amara K, Malmström V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: Anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):72–9. doi:10.1097/BOR.0000000000000016
83. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, Sehnert B, Bajtner E, Engström A, Serre G, Burkhardt H, Thunnissen MMGM, Holmdahl R. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med.* 2009;206(2):449–62. doi:10.1084/jem.20081862
84. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;61(11):1472–83. doi:10.1002/art.24827
85. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, Jong BA de, Breedveld FC, Verweij CL, Toes REM, Huizinga TWJ. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(3):709–15. doi:10.1002/art.20044
86. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: Evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(4):339–63. doi:10.1080/10408360701295623
87. van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TWJ, Toes REM, van der Helm-van Mil AHM. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;60(8):2232–41. doi:10.1002/art.24716
88. Vincent C, Nogueira L, Clavel C, Sebbag M, Serre G. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity.* 2005;38(1):17–24. doi:10.1080/08916930400022582
89. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1693–9. doi:10.1007/s00296-015-3271-8
90. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):8–17. doi:10.1111/cei.12114
91. Fabris M, Vita S de, Blasone N, Visentini D, Pezzarini E, Pontarini E, Fabro C, Quartuccio L, Mazzolini S, Curcio F, Tonutti E. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Auto Immun Highlights.* 2010;1(2):87–94. doi:10.1007/s13317-010-0013-5
92. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1315–21. doi:10.1007/s00296-009-0854-2
93. Landmann T, Kehl G, Bergner R. The continuous measurement of anti-CCP-antibodies does not help to evaluate the disease activity in anti-CCP-antibody-positive patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1449–53. doi:10.1007/s10067-010-1557-5
94. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):281–6.
95. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clin Rheumatol.* 2012;31(2):329–34. doi:10.1007/s10067-011-1820-4

96. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van der Horst, Ann R, van de Stadt, Rob J, Dijkmans BAC, Hamann D. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R12. doi:10.1186/ar2362
97. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dorner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, Ilivanova EI, Martinez-Gamboa L, Bastian H, Wittenborn E, Egerer K, Burmester G-R, Feist E. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17206. doi:10.1186/s13075-015-0717-z
98. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, Berg W, Feist E, Burmester G-R. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2503–11. doi:10.1002/art.22817
99. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, Del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, Ocampo-Bermudes G, Muñoz-Valle JF. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol.* 2015. doi:10.1111/cei.12677
100. da Mota, Licia Maria Henrique, Dos Santos Neto, Leopoldo Luiz, Carvalho JF de, Pereira IA, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IMM. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in a follow-up of 3 years. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3807–12. doi:10.1007/s00296-011-2260-9
101. Serdaroglu M, Cakirbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(10):965–70. doi:10.1007/s00296-008-0570-3
102. Önder B, Kurtaran A, Kimyon S, Selçuk B, Akyüz M. Association of anti-CCP positivity with serum ferritin and DAS-28. *Rheumatol Int.* 2009;30(2):223–7. doi:10.1007/s00296-009-0941-4
103. Li H, Song W, Li Y, Liu Y, Bai J, Li X, Mu F, Wang Y, Zhang F, Su L, Zhang F. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):413–7. doi:10.1007/s10067-009-1337-2
104. Predeteanu D, Varzaru L, Balanescu A, Bojinca V, Opris D, Vlad V, Berghea F, Abobului M, Constantinescu C, Ionescu R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies--activity markers in rheumatoid arthritis. *J Med Life.* 2009;2(1):36–41.
105. Esalatmanesh K, Jamali R, Jamali A, Jamali B, Nikbakht M. Serum anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may predict disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3799–805. doi:10.1007/s00296-011-2282-3
106. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):229. doi:10.1186/s13075-015-0736-9
107. Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):241–4. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202297
108. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avasse S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):R264–72. doi:10.1186/ar1173
109. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, Holers VM. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(12):3776–82. doi:10.1002/art.20659
110. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143–50. doi:10.1136/ard.2006.061002
111. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(2):205–11.
112. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572–81. doi:10.1056/NEJMoa032534

113. Szodoray P, Alex P, Dandapani V, Nakken B, Pesina J, Kim X, Wallis GL, Wilson PC, Jonsson R, Centola M. Apoptotic effect of rituximab on peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2004;60(1-2):209–18. doi:10.1111/j.0300-9475.2004.01441.x
114. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R123. doi:10.1186/ar2789
115. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, Jong BA de, van Venrooij WJ, Breedveld FC, Verweij CL. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):41–7. doi:10.1002/1529-0131(200101)44:1<41:AID-ANR6>3.0.CO;2-0
116. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, Webster ADB. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2146–54. doi:10.1002/art.11181
117. Raterman HG, Vosslander S, Ridder S de, Nurmohamed MT, Lems WF, Boers M, van de Wiel M, Dijkmans BAC, Verweij CL, Voskuyl AE. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R95. doi:10.1186/ar3819
118. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester G-R, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(9):2793–806. doi:10.1002/art.22025
119. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(5):1390–400. doi:10.1002/art.21778
120. Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe.* Stuttgart: Schattauer; 2014. 640 p. ger.



## Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle 1</b> 2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis .....	12
<b>Tabelle 2</b> Grundlegende Merkmale der Studienpopulation bei Studieneinschluss.....	31
<b>Tabelle 3</b> Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab .....	32
<b>Tabelle 4</b> Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ohne Rituximab.....	32
<b>Tabelle 5</b> Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ohne Rituximab .....	32
<b>Tabelle 6</b> Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ohne Rituximab.....	33
<b>Tabelle 7</b> Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ohne Rituximab .....	33
<b>Tabelle 8</b> Korrelationen der Gruppe ohne Rituximab.....	33
<b>Tabelle 9</b> Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	34
<b>Tabelle 10</b> Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	34
<b>Tabelle 11</b> Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	34
<b>Tabelle 12</b> Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	35
<b>Tabelle 13</b> Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	35
<b>Tabelle 14</b> Korrelationen der Gruppe mit Rituximab .....	35
<b>Tabelle 15</b> Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-„Korrelierer“ (1)/„Nicht-Korrelierer“ (0).....	36
<b>Tabelle 16</b> Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe ohne Rituximab .....	41
<b>Tabelle 17</b> Mann-Whitney U Test für MCV-DAS28-„Korrelierer“ (1)/„Nicht-Korrelierer“ (0).....	42
<b>Tabelle 18</b> Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/DMARD-Einnahme, Gruppe mit Rituximab ..	43
<b>Tabelle 19</b> Vierfeldertafel MCV-DAS28-Korrelation/Prednisolon-Einnahme, Gruppe mit Rituximab .....	43
<b>Tabelle 20</b> Mann-Whitney U Test für CCP-DAS28-„Korrelierer“ (1)/„Nicht-Korrelierer“ .....	44
<b>Tabelle 21</b> Auswertung MCV-„Korrelierer“ im Verhältnis zu CRP, Gruppe ohne Rituximab.....	47
<b>Tabelle 22</b> Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-MCV-AK-DAS28- Korrelierer“, ohne Rituximab.....	50
<b>Tabelle 23</b> Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-MCV-AK-DAS28- Korrelierer“, mit Rituximab .....	50
<b>Tabelle 24</b> Mann-Whitney U Test für „>50%“ (1) / „<50%“ (0). Gruppe „Anti-CCP-AK-DAS28- Korrelierer“, mit Rituximab .....	50
<b>Tabelle 25</b> Grundlegende Merkmale der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss.....	51
<b>Tabelle 26</b> Vierfeldertafel Anti-CCP-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss .....	52
<b>Tabelle 27</b> Vierfeldertafel Anti-MCV-Antikörper/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss.....	52
<b>Tabelle 28</b> Vierfeldertafel Rheumafaktor/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss .....	52
<b>Tabelle 29</b> Vierfeldertafel CRP/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss.....	53
<b>Tabelle 30</b> Vierfeldertafel BSG/DAS28, Gruppe ED bei Studieneinschluss .....	53

<b>Tabelle 31</b> Korrelationen der Untergruppe mit Erstdiagnose bei Studieneinschluss.....	<b>53</b>
<b>Tabelle 32</b> Mann-Whitney U Test für „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierer“ (1) / „Nicht-Korrelierer“ (0) .....	<b>54</b>

## Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abbildung 1</b> Ausgangswerte für die Feststellung der Tendenzen.....	<b>25</b>
<b>Abbildung 2</b> Kodierung der Tendenzen .....	<b>25</b>
<b>Abbildung 3</b> Beobachtungen der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>26</b>
<b>Abbildung 4</b> Gruppeneinteilung, Beispiel „Nicht-Korrelierer“ .....	<b>28</b>
<b>Abbildung 5</b> Verteilung Prednisolon Tagesdosis [mg] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>37</b>
<b>Abbildung 6</b> Verteilung Rheumafaktor [U/ml] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 7</b> Verteilung CRP [mg/l] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 8</b> Verteilung BSG [mm/h] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>39</b>
<b>Abbildung 9</b> Verteilung DAS28 bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>39</b>
<b>Abbildung 10</b> Verteilung VAS [mm] bei den „MCV-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe ohne Rituximab .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 11</b> Verteilung Prednisolon Tagesdosis [mg] bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab .....	<b>45</b>
<b>Abbildung 12</b> Verteilung DAS28 bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab .....	<b>45</b>
<b>Abbildung 13</b> Verteilung VAS [mm] bei den „CCP-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe mit Rituximab .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 14</b> Lineare Regression „Anti-MCV-DAS28-Korrelierer“ zu VAS, Gruppe ohne Rituximab .....	<b>48</b>
<b>Abbildung 15</b> Lineare Regression „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“ zu CRP, Gruppe mit Rituximab .....	<b>49</b>
<b>Abbildung 16</b> Lineare Regression „Anti-CCP-AK-DAS28-Korrelierer“ zu DAS28, Gruppe mit Rituximab .....	<b>49</b>
<b>Abbildung 17</b> Verteilung Rheumafaktor [U/ml] bei den „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe Erstdiagnose bei Studieneinschluss.....	<b>55</b>
<b>Abbildung 18</b> Verteilung VAS [mm] bei den „Anti-MCV-AK-DAS28-Korrelierern“ (1) und „Nicht-Korrelierern“ (0) in der Gruppe Erstdiagnose bei Studieneinschluss.....	<b>55</b>

## **Danksagung**

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Martin Fleck, für die Bereitstellung der Ressourcen, die stets unkomplizierte und freundliche Betreuung und Korrektur meiner Arbeit bedanken. Auch ein großes Dankeschön ergeht an meine beiden Betreuer PD Dr. Boris Ehrenstein und Univ.-Prof. Dr. Georg Pongratz, die mir in unzähligen Treffen und Emails mit Rat und Tat zur Seite standen und eine große Hilfe waren. Zuletzt ein Dank an meine Eltern, Monika und Klaus, für jegliche Unterstützung.

## **Selbstständigkeitserklärung**

---

Ich, Ruth Louise Ingrid Frieser, geboren am 27.09.1990 in Sulzbach-Rosenberg, erkläre hiermit, 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 Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

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

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift

