

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

Polymyalgia Rheumatica: Eine retrospektive Analyse zur
Erfassung des Krankheitsverlaufs und zur Identifikation
prädiktiver Faktoren

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Timm Espenberger

2020

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

Polymyalgia Rheumatica: Eine retrospektive Analyse zur
Erfassung des Krankheitsverlaufs und zur Identifikation
prädiktiver Faktoren

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Timm Espenberger

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Fleck
2. Berichterstatter: PD Dr. Achim Benditz
Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Klinik/Symptomatik	8
1.2 Klassifikationskriterien	9
1.3 Therapieempfehlungen	10
1.4 Zielsetzung	11
2 Patienten und Methoden	13
2.1 Patientenkohorte	13
2.2 Datenerhebung	14
2.2.1 Erfasste Parameter zum Zeitpunkt der PMR-Erstdiagnose (ED)	15
2.2.2 Erfasste Parameter im Behandlungsverlauf	17
2.3 Statistische Auswertung der Daten	18
3 Ergebnisse	20
3.1 PMR-Patienten-Stichprobe	20
3.1.1 Stichprobengröße, Alters- und Geschlechterverteilung	20
3.1.2 Zahl der PMR-Erstdiagnosen pro Jahr	21
3.2 Parameteranalyse bei ED	22
3.2.1 Symptomatik bei ED	22
3.2.1.1 Entwicklungsverlauf der Beschwerden vor ED	22
3.2.1.2 Lokalisation der Beschwerden bei ED	23
3.2.1.3 Morgensteifigkeit bei ED	24
3.2.1.4 Schmerzstärke bei ED	25
3.2.1.5 Krankheitsaktivität bei ED	26
3.2.1.6 Müdigkeit bei ED	26
3.2.2 Laborbefunde bei ED	27
3.2.2.1 Entzündungsparameter bei ED	27
3.2.2.2 Immundiagnostik bei ED	28
3.2.3 Radiologische Befunde bei ED	29
3.2.3.1 Arthrosonografie bei ED	29
3.2.3.2 Röntgen Hände/Vorfüße bei ED	29
3.2.4 Steroidassoziierte Begleiterkrankungen bei ED	30

3.2.4.1	Knochendichte bei ED	30
3.2.4.2	Arterielle Hypertonie bei ED	30
3.2.4.3	Pathologische Hauterscheinungen bei ED	31
3.2.4.4	Diabetes mellitus Typ II bei ED	31
3.2.5	Medikation bei ED (Prednisolon-Initialdosis)	31
3.2.5.1	Prednisolon-Initialdosis (Gesamtstichprobe)	32
3.2.5.2	Prednisolon-Initialdosis (Teilstichprobe „Therapiebeginn extern“)	32
3.2.5.3	Prednisolon-Initialdosis (Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“)	33
3.3	Krankheits- und Behandlungsverlauf	34
3.3.1	Symptomatik im Verlauf	34
3.3.1.1	Morgensteifigkeit im Verlauf	35
3.3.1.2	Schmerzstärke im Verlauf	37
3.3.1.3	Krankheitsaktivität im Verlauf	38
3.3.1.4	Müdigkeit im Verlauf	39
3.3.2	Entzündungsparameter im Verlauf	40
3.3.2.1	BSG-Werte im Verlauf	41
3.3.2.2	CRP-Werte im Verlauf	42
3.3.3	Steroidassoziierte Begleiterkrankungen im Verlauf	43
3.3.3.1	Zahl und Häufigkeit des Auftretens von Begleiterkrankungen im Verlauf	43
3.3.3.2	Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen im Verlauf	44
3.3.4	Medikation im Verlauf	44
3.3.4.1	Medikamenten-Dosierung im Verlauf	44
3.3.4.2	Zusatzmedikation (DMARDs)	47
3.3.4.3	Medikamentenfreiheit	49
3.3.5	Rezidive	57
3.3.5.1	Anteil der Patienten pro Rezidivhäufigkeit	57
3.3.5.2	Rezidivursachen und -häufigkeit	58
3.3.5.3	Rezidivhäufigkeit im Verlauf	58
3.3.5.4	Rezidive und Prednisolon-Initialdosis	59
3.3.5.5	Rezidive im Geschlechtervergleich	59
3.3.5.6	Rezidive und Therapiefreiheit nach 4 Jahren	59

3.4	Ergebnisse der statistischen Signifikanztests	60
3.4.1	Relevanz der erfassten Parameter für die Prognose der Behandlungsdauer	61
3.4.1.1	Parameterunterschiede in den Teilstichproben mit/ohne Therapiefreiheit nach 2 Jahren	62
3.4.1.2	Parameterunterschiede in den Teilstichproben mit/ohne Therapiefreiheit nach 3 Jahren	65
3.4.2	Vergleich: „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“	68
3.4.2.1	Prednisolon-Initialdosis (Vergleich „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“)	68
3.4.2.2	Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren (Vergleich „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“)	68
3.4.3	Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv	69
3.4.3.1	Prednisolon-Initialdosis (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)	69
3.4.3.2	CRP und BSG bei ED und im Verlauf (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)	70
3.4.3.3	Rezidive im Geschlechtervergleich	70
3.4.3.4	Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)	71
3.4.4	Vergleich: Patienten ohne/mit DMARD-Einnahme	71
3.4.4.1	Häufigkeit von Begleiterkrankungen	71
3.4.4.2	Häufigkeit von Rezidiven	72
3.4.4.3	Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren	72
4	Diskussion	73
4.1	Patientenstichprobe	73
4.1.1	Alter und Geschlecht	73
4.2	Symptomatik	74
4.2.1	Krankheitsbeginn akut vs. schleichend	74
4.2.2	Dauer der Symptome vor ED	74
4.2.3	Lokalisation der Beschwerden	75
4.2.4	Morgensteifigkeit bei ED und im Verlauf	76
4.2.5	Schmerz, Krankheitsaktivität und Müdigkeit bei ED und im Verlauf	77
4.3	Laborparameter	78
4.3.1	Immundiagnostik	78
4.3.2	BSG	79

4.3.3	CRP	82
4.4	Medikation	84
4.4.1	Prednisolon-Initialdosis	84
4.4.2	Prednisolon-Dosis im Verlauf	86
4.4.3	Indikation zur DMARD-Gabe	87
4.5	Rezidive	88
4.5.1	Häufigkeit	88
4.5.2	Rezidivbegünstigende Variablen	89
4.6	Krankheitsdauer	89
4.7	Vergleich der Teilstichproben „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“	91
4.8	Limitationen der Studie	91
5	Zusammenfassung	92
6	Literaturverzeichnis	
7	Danksagung	
8	Lebenslauf	
9	Erklärung	

Abkürzungsverzeichnis

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADZ	<i>Arthritische Direktzeichen</i>
Ak	<i>Antikörper</i>
ANA	<i>Antinukleäre Antikörper</i>
ANCA	<i>Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper</i>
BSG	<i>Blutsenkungsgeschwindigkeit</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
CCP	<i>Cyklisches citrulliniertes Peptid</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
ED	<i>Erstdiagnose</i>
EDV	<i>Elektronische Datenverarbeitung</i>
EORA	<i>Elderly-onset Rheumatoide Arthritis</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
MCV	<i>Mutiertes Citrulliniertes Vimentin</i>
mg	<i>Milligramm</i>
mg/l	<i>Milligramm/Liter</i>
min	<i>Minute</i>
mm/h	<i>Millimeter/Stunde</i>
MTX	<i>Methotrexat</i>
n	<i>Anzahl</i>
o.g.	<i>oben genannt</i>
PMR	<i>Polymyalgia rheumatica</i>
p.o.	<i>peroral</i>
RA	<i>Rheumatoide Arthritis</i>
s.	<i>siehe</i>
S.	<i>Seite</i>
s.c.	<i>subcutan</i>
u.a.	<i>unter anderem</i>
u.U.	<i>unter Umständen</i>
U/ml	<i>Units/Milliliter</i>
VAS	<i>Visuelle Analogskala</i>
vs.	<i>versus</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>
Ø	<i>durchschnittlich</i>

1 Einleitung

In Deutschland leiden etwa 1,5 Millionen Menschen an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie - Kommission Versorgung, 2008). Zweithäufigste chronisch-entzündliche Rheumaerkrankung des höheren Erwachsenenalters ist die Polymyalgia rheumatica (PMR), an der fast ausschließlich Menschen über 50 Jahre erkranken (Dejaco, Matteson et al., 2016).

Hunder (2006) gibt einen Überblick über die Historie der PMR-Forschung. Aufgrund mangelnder Kenntnisse pathophysiologischer Hintergründe und Krankheitsmechanismen seien bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts diverse Krankheitsbilder aus dem rheumatologischen Formenkreis unter übergeordneten Bezeichnungen zusammengefasst worden. W. Bruce habe 1888 die PMR erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben, sie als „senile rheumatic gout“ bezeichnet und als rheumatische Sonderform der Gicht bei älteren Menschen eingeordnet. Stuart Barber habe 1957 erstmals die heute gebräuchliche Bezeichnung Polymyalgia rheumatica verwendet.

Laut C. Dejaco, Matteson et al. (2016) liegt die Inzidenz in Nordeuropa bei 41 – 113 Erkrankten pro 100.000 Personen über 50 Jahren; für Südeuropa werden niedrigere Zahlen genannt. Ätiologie und Pathogenese gelten als noch weitgehend ungeklärt, wobei genetische Faktoren wie weibliches Geschlecht, HLA-Klasse-II-Gen-Polymorphismen, Genvarianten für Adhäsionsmoleküle und Chemokine sowie virale und bakterielle Erreger als ätiologisch relevant diskutiert werden.

1.1 Klinik/Symptomatik

Charakteristische Symptome der PMR sind bilaterale Schmerzen und Morgensteifigkeit in Schulter-, Nacken- und Hüftgürtel, die in Ellenbogen- und Kniebereich ausstrahlen können. Die Morgensteifigkeit hält in der Regel mindestens 30 Minuten an und ist nach Ruhephasen besonders verstärkt. Bei etwa der Hälfte aller Patienten zeigen sich Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust und/oder schlechtes Allgemeinbefinden. Peripher können sich bei bis zu 50% der Patienten nicht-erosive Mono-, Oligo- oder Polyarthritiden manifestieren. Betroffen sind hierbei meist Knie- und Handgelenke. In selteneren Fällen treten zusätzlich diffuse Schwellungen der distalen Extremitäten mit eindrückbaren Ödemen über Füßen und Händen oder

Karpaltunnelsyndrome auf (Kermani & Warrington, 2013 sowie DeJaco, Matteson et al., 2016)

1.2 Klassifikationskriterien

Bislang existieren keine spezifischen Laborparameter zur sicheren Differenzialdiagnose zwischen PMR und anderen Erkrankungen, die der PMR klinisch/laborchemisch ähneln. Schmerzen in Schulter- und Beckengürtel beispielsweise können bei vielen anderen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) des höheren Lebensalters (elderly-onset-RA, EORA) oder einer Chondrokalzinose auftreten. Dies kann zu Unsicherheiten bei der Diagnosestellung führen. So stellte sich in der Studie von Caporali et al. (2001) heraus, dass die Diagnose „PMR“ bei einem Drittel der Patienten nach einem Jahr revidiert werden musste.

Vor dem Hintergrund uneindeutiger Klassifikationskriterien hat das American College of Rheumatology (ACR) in Kooperation mit der European League Against Rheumatism (EULAR) 2012 nach systematischer Literaturreview und 6-monatiger Follow-Up-Studie ein Scoring-System (Tabelle 1) zur Klassifikation der PMR entwickelt (Dasgupta et al., 2012).

Tabelle 1: Provisorische Klassifikationskriterien der ACR/EULAR der Polymyalgia rheumatica (obligatorische Kriterien: Alter ≥ 50 Jahre, bilateraler Schulterschmerz und pathologische(s) BSG und/oder CRP)

Kriterium	Punkte ohne Ultraschalluntersuchung ¹	Punkte mit Ultraschalluntersuchung ²
Morgensteifigkeit >45 Minuten	2	2
Hüftschmerzen oder eingeschränkte Bewegungsfähigkeit	1	1
Negativer Rheumafaktor oder ACPA	2	2
Keine andere Gelenkbeteiligung	1	1
Mindestens eine Schulter mit subdeltoidaler Bursitis und/oder Bizepssehnen Tenosynovitis und/oder glenohumeraler Synovitis (posterior oder axillär) und mindestens eine Hüfte mit Synovitis und/oder trochantärer Bursitis	Nicht anwendbar	1
Beide Schultern mit subdeltoidaler Bursitis, Bizepssehnen-Tenosynovitis oder glenohumeraler Synovitis	Nicht anwendbar	1

¹ PMR-Klassifikation bei ≥ 4 Punkten

² PMR-Klassifikation bei ≥ 5 Punkten

1.3 Therapieempfehlungen

Die ACR/EULAR veröffentlichte 2015 Empfehlungen (Abbildung 1) zur PMR-Behandlung (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015). Glukokortikoide (wie Prednisolon) lindern Beschwerden in der Regel prompt und sind hier Medikamente der ersten Wahl. Insbesondere zur Behandlung von Patienten mit langwierigerem Krankheitsverlauf scheinen die Leitlinien allerdings noch unzureichend. Empfehlungen zur optimalen Therapie können – auch aufgrund des Fehlens verlässlicher Prädiktoren zur frühzeitigen Identifikation solcher Patienten – kaum gegeben werden. Häufig muss die Glukokortikoid-Behandlung über mehrere Jahre fortgeführt werden, weshalb nicht selten im Verlauf steroidassoziierte Begleiterkrankungen entstehen. In einigen Fällen ist daher der Einsatz von steroidsparenden Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) wie Methotrexat indiziert (siehe Kapitel 4.4.3).

Initiale Überlegungen:

1. Begleiterkrankungen, -medikationen, Risikofaktoren für Steroidnebenwirkungen erheben
2. Erhöhtes Risiko für langfristige Therapie? (stark erhöhte BSG, Vorliegen peripherer Arthritis)
3. Evtl. Überweisung zu Spezialisten? (v.a. bei unklarer Symptomatik, hohem Risiko für Nebenwirkungen oder prolongierte Krankheitsdauer)
4. Minimalen klinischen und laborchemischen Datensatz festhalten

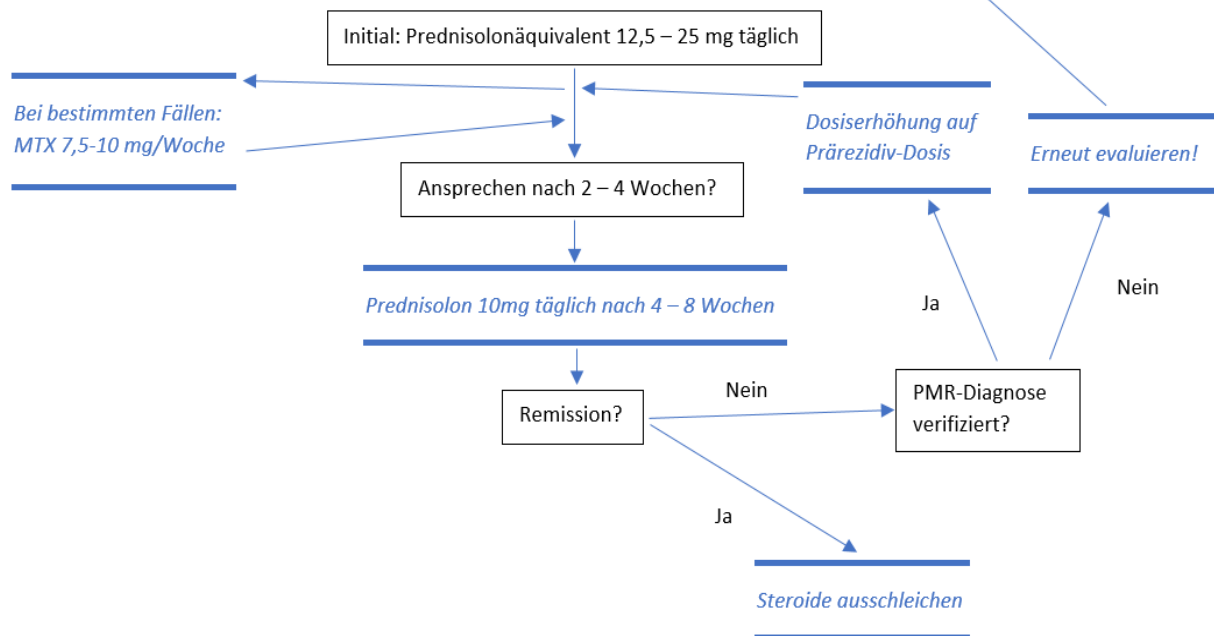


Abbildung 1: PMR-Therapieschema modifiziert nach EULAR/ACR-Empfehlungen ((Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015)

1.4 Zielsetzung

Evidenzbasiertes Wissen zur voraussichtlichen Krankheitsdauer ist sowohl für neu diagnostizierte PMR-Patienten wie für Behandler von hohem Interesse; nicht zuletzt aufgrund der zahlreichen bekannten Nebenwirkungen längerfristiger Glukokortikoid-Therapie wie Osteoporose, Glaukom, Diabetes mellitus Typ II oder arterielle Hypertonie.

Zur Krankheitsdauer finden sich in der einschlägigen Literatur sehr differierende Ergebnisse. So untersuchten beispielsweise Ayoub et al. (1985) Therapiedauer und Outcome bei 75 PMR-Patienten mit Glukokortikoid-Therapie. Sie beschrieben eine mittlere Behandlungsdauer von 37,3 Monaten und eine Therapiedauer von mehr als 4 Jahren bei 40% der Patienten. Von einer deutlich kürzeren mittleren Krankheitsdauer (1,4 Jahre) berichteten dagegen Barraclough et al. (2008).

Neben „üblicher“ Krankheitsdauer sind empirisch gesicherte Daten zum erwartbaren Krankheitsverlauf hinsichtlich Klinik, Labor und Medikation relevant. Fragen im Behandlungsalltag sind hier z.B.: Ist es „normal“, wenn sich nach 3 Behandlungsmonaten Entzündungswerte nicht normalisieren, Schmerzen noch Wochen nach Therapiebeginn persistieren oder die Steroidgabe nach mehr als 3 Jahren Behandlung noch nicht beendet werden kann? Krankheits- und Behandlungsverlauf der PMR scheinen bislang nur in wenigen Studien hinreichend dokumentiert.

Bei PMR-Patienten werden in wenigen Fällen Nebenbefunde wie Schmerzen im Bereich der Handgelenke erhoben (Dejaco, Matteson et al., 2016). Außerdem weisen radiologische Untersuchungen bei ED vereinzelt auf das Vorliegen arthritischer Direktzeichen an Händen und/oder Vorfüßen hin (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Matteson et al., 2015). Nach gegenwärtiger Lehrmeinung (vgl. Klassifikationskriterien der ACR/EULAR, Tabelle 1, Seite 9) sind solche Befunde eher atypisch für die PMR und scheinen nicht zum „klassischen“ Beschwerdebild zu passen. Möglicherweise sind jedoch diese eher ungewöhnlichen Begleitbefunde als Kennzeichen bislang nicht beschriebener Sonderformen einer PMR zu werten, die einen schwierigeren bzw. langwierigeren Krankheitsverlauf erwarten lassen.

Zur Behandlung von Patienten mit prolongiertem Krankheitsverlauf gibt es bislang keine hinreichend evidenzbasierten Richtlinien. Zu frühes Ausschleichen der Glukokortikoide führt nachweislich zu höherem Rezidivrisiko (Kremers et al., 2005).

Vermehrte Rezidive führen wiederum zu längerer Krankheitsdauer (Salvarani et al., 2005). Patienten mit verlängerter Therapiedauer weisen hohe Steroid-Kumulativdosen auf. Je früher im individuellen Krankheitsverlauf solche Patienten identifiziert werden, umso eher können zum Beispiel steroidsparende Zusatzmedikamente (z.B. Methotrexat) einbezogen werden (Salvarani et al., 2005). Die ACR/EULAR hat deshalb in ihrer Research Agenda (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Matteson et al., 2015) explizit zur Erforschung solcher prädiktiver Parameter aufgerufen.

Die vorliegende Studie orientiert sich in ihrer Zielsetzung an dieser Aufforderung. Die Auswertung von PMR-Patientendaten der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios-Klinikum Bad Abbach – Kooperationsklinik der Universität Regensburg (Chefarzt: Prof. Dr. M. Fleck) – soll einen Beitrag zur Klärung der Frage liefern, ob und welche Faktoren identifiziert werden können, anhand derer sich schon bei ED und/oder im frühen Behandlungsverlauf der weitere Krankheits- bzw. Therapieverlauf vorhersagen lassen.

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von PMR-Krankheitsverläufen im Asklepios Klinikum Bad Abbach ergaben sich für die vorliegende Studie folgende Zielsetzungen bzw. Arbeitsaufgaben:

1. Ermittlung der durchschnittlichen Krankheits- bzw. Therapiedauer
2. Erfassung des Behandlungs- und Krankheitsverlaufs hinsichtlich
 - Symptomatik
 - Laborparametern (Immundiagnostik, Entzündungswerte)
 - radiologischer Befunde
 - Art und Dosierung eingenommener Medikamente
 - Art und Häufigkeit steroidassoziierter Begleiterkrankungen
 - Häufigkeit und Ursachen von Rezidiven
3. Klärung, inwieweit sich anhand der unter Punkt 2 genannten Parameter frühzeitig Patienten mit (voraussichtlich) langwierigem Krankheitsverlauf identifizieren lassen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkohorte

Im elektronischen Patientenverwaltungssystem („Orbis“) der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios-Klinikum Bad Abbach wurden vor Beginn der Studie 106 Patienten unter der Arbeitsdiagnose PMR geführt.

Von diesen 106 Patienten wurden zunächst diejenigen ausgewählt, bei denen

- a) die Diagnose PMR im Behandlungsverlauf gesichert werden konnte, die sich
- b) in den ersten zwei Jahren nach Erstvorstellung in der Klinik mindestens einmal pro Halbjahr erneut ambulant oder stationär zu einer Kontrolluntersuchung vorgestellt hatten und bei denen
- c) die Paralleldiagnose Riesenzellarteriitis zu keinem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums gestellt worden war.

Patienten, die vor Erstvorstellung in der Klinik bereits auswärtig wegen des Verdachts auf PMR oder einer anderen rheumatischen Erkrankung mit Glukokortikoiden behandelt worden waren, wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn diese Therapie

- nicht länger als 4 Monate vor Erstvorstellung im Klinikum Bad Abbach begonnen worden war und
- der Verlauf der täglichen Medikamenten-Einnahmen hinreichend genau in den vorliegenden Unterlagen dokumentiert war.

Bei 55 Patienten waren diese Kriterien erfüllt. Drei Patienten, die die medikamentöse Therapie bereits vor Erreichen des 4. Halbjahres nach ED absetzen konnten und sich deshalb im 3. oder 4. Halbjahr nach ED nicht mehr im Klinikum Bad Abbach vorstellten, wurden zusätzlich aufgenommen.

Die Gesamtgröße der untersuchten Studienkohorte betrug somit 58 Patienten. Davon wurde bei 40 Patienten (69%) die PMR-Erstdiagnose in Bad Abbach, bei 18 Patienten (31%) auswärtig gestellt.

2.2 Datenerhebung

Die Akten der Patienten wurden elektronisch eingesehen und die ausgewählten Daten in eine Excel-Tabelle übertragen. Waren Informationen im Patientenverwaltungssystem nicht gespeichert, wurden die Daten anhand archivierter Arztbriefe oder durch direkte Nachfrage bei mitbehandelnden Krankenhäusern erhoben. Alle Patienten hatten der Einsichtnahme zur wissenschaftlichen Auswertung schriftlich zugestimmt. Die Erfassung der Daten erfolgte getrennt nach Befunden bei ED (Tabelle 2) und Befunden im Behandlungsverlauf (Tabelle 3).

2.2.1 Erfasste Parameter zum Zeitpunkt der PMR-Erstdiagnose (ED)

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die bei ED erfassten Parameter.

Tabelle 2: Erfasste Parameter zum Zeitpunkt der PMR-ED

Demografie	Alter	
	Geschlecht	
Therapiebeginn	Klinikum Bad Abbach	
	Extern	
Symptomatik	Beschwerde- entwicklung vor ED ¹	Erkrankungsbeginn akut vs. schleichend
		Dauer der Beschwerden vor ED [Wochen]
	Lokalisation der Beschwerden (nicht, einseitig oder beidseitig betroffen?) ²	Schultern
		Becken
		Handgelenke
	Morgensteifigkeit ³	Dauer [min]
		Ausprägung [VAS 1 - 10]
Schmerzstärke [VAS 1 – 10] ⁴		
Krankheitsaktivität [VAS 1 – 10] ⁴		
Müdigkeit [VAS 1 - 10] ³		
Labor- befunde	Entzündungsparameter	BSG [mm/h]
		CRP [mg/l]
	Immundiagnostik	Rheumafaktor [U/ml]
		Anti-CCP- Antikörper [U/ml]
		Anti-MCV-Antikörper [U/ml]
ANA / ANCA		
Radio- logische Befunde	Kompatibilität arthrosonografischer Befunde mit PMR ⁵	Gut mit PMR vereinbar
		Mit PMR vereinbar
		Schlecht mit PMR vereinbar
	Röntgen Hände/Vorfüße ⁶	Eindeutige ADZ
		Fragliche ADZ
		Keine eindeutigen ADZ
Steroid- assoziierte Begleit- erkrankungen	Knochendichte	Kein Befund dokumentiert
		Kein pathologischer Befund nach DXA
		Osteopenie
		Osteoporose
	Vorliegen arterielle Hypertonie	
Vorliegen pathologischer Hauterscheinungen ⁷		
Vorliegen Diabetes mellitus Typ II		
Medikation	Prednisolon-Initialdosis	

¹ Der Krankheitsbeginn eines Patienten wurde als „Akut“ eingestuft, wenn dieser vom Erkrankten beispielsweise als „plötzlich“, „akut“, „von einem Tag auf den anderen“, „abrupt“, „blitzartig“ oder „schlagartig“ beschrieben wurde.

- ² Die aufgeführten Körperregionen wurden bei (Druck-)Schmerzhaftigkeit der Muskulatur oder Gelenke und bei lokaler Steifigkeit als „Betroffen“ eingestuft.
- ³ Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie Müdigkeit wurden durch Selbstbeurteilung der Patienten mithilfe des VAS-Indexes eingestuft. Zu beachten ist hier, dass der größtmögliche auswählbare Wert der Dauer der Morgensteifigkeit „≥2 Stunden“ ist. War dieser Wert angegeben, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einem Wert von 2 Stunden gerechnet, obwohl die tatsächliche Dauer auch >2 Stunden betragen haben kann. Die Dauer der Morgensteifigkeit ist demnach in manchen Fällen vermutlich länger als die in unserer Studie errechneten Werte.
- ⁴ Die erfassten Werte der Krankheitsaktivität und Schmerzstärke beruhen auf Selbstbeurteilungen der Patienten mittels visueller Analogskala (VAS).
- ⁵ Als für PMR typische arthronografische Befunde gelten (Dasgupta et al., 2012):
 - a) Schultergürtelbereich:
 - Bursitis deltoidea
 - Bizepssehnen-Tenosynovitis
 - Synovitis glenohumeralis
 - b) Beckengürtelbereich:
 - Synovitis der Hüfte
 - Bursitis trochanterica.

Die arthronografischen Untersuchungsbefunde der Patienten wurden einer der folgenden Gruppen zugeteilt: „Gut mit PMR vereinbar“, „Mit PMR vereinbar“, „Schlecht mit PMR vereinbar“. Die Zuteilung erfolgte anhand des Wortlauts der zusammenfassenden Befundbeurteilung des diagnostizierenden Arztes. Sofern eine solche wortwörtliche Befundbeurteilung nicht vorlag, wurde nach folgendem Prinzip verfahren: Wurde mindestens einer der o.g. typischen Befunde in Schulter- oder Beckengürtelbereich eindeutig festgestellt, wurde der Befund als „Gut mit PMR vereinbar“ eingestuft. Wurden maximal zwei der oben aufgeführten Kriterien als „gering“ oder „leichtgradig“ ausgeprägt beschrieben, wurde der Befund als „Mit PMR vereinbar“ eingestuft. „Schlecht mit PMR vereinbar“ wurde ein Befund dann kategorisiert, wenn kein oder allenfalls ein fragliches Vorliegen eines der genannten Kriterien vorlag.

- ⁶ Die Einordnung der röntgenologischen Befunde von Händen und/oder Vorfüßen in „Eindeutige ADZ“, „Fragliche ADZ“ und „Keine eindeutigen ADZ“ erfolgte anhand der zusammenfassenden Befundbeurteilung der berichtenden Radiologen.
- ⁷ Als pathologische steroidassoziierte Hauterscheinungen wurde das Vorliegen von Hautatrophie („Pergamenthaut“, u.U. mit Teleangiektasien und/oder petechialen Einblutungen), Steroidakne oder Wundheilungsstörung gewertet (Lüllmann et al., 2010).

2.2.2 Erfasste Parameter im Behandlungsverlauf

Die im Krankheits- und Behandlungsverlauf (maximaler Beobachtungszeitraum nach ED: 4 Jahre) erfassten Parameter sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Im Behandlungsverlauf erfasste Parameter (maximaler Beobachtungszeitraum nach ED: 4 Jahre)

Symptomatik	Morgensteifigkeit	Dauer [min] Ausprägung [VAS 1- 10]
	Schmerzstärke [VAS 1 – 10]	
	Krankheitsaktivität [VAS 1 – 10]	
	Müdigkeit [VAS 1 – 10]	
Entzündungsparameter	BSG [mm/h]	
	CRP [mg/l]	
Auftreten steroidassoziiertes Begleiterkrankungen	Diabetes mellitus Typ II	
	Pathologische Hauterscheinungen	
	Osteopenie	
	Osteoporose	
	Arterielle Hypertonie	
Medikation	Prednisolon	Einnahmedauer Einnahmedosis [mg]
	Zusatzmedikamente (DMARDs)	Art
		Applikationsform
		Einnahmedauer Einnahmedosis [mg]
Rezidive	Häufigkeit	
	Zeitpunkt	
	Ursachen	Erneut erhöhte Beschwerden
		Erneut erhöhte Entzündungswerte
	Erneut erhöhte Beschwerden + erhöhte Entzündungswerte	

2.3 Statistische Auswertung der Daten

Alle Daten wurden zunächst in eine Excel-Tabelle (Excel-Version 2016) übertragen. Für die Verlaufserfassung wurde für jeden Patienten gesondert in einer zweiten Excel-Tabelle ein „Zeitstrahl“ erstellt. In diese wurden für jeden Patienten alle im Beobachtungszeitraum erhobenen Werte sowie das Datum ihrer Erfassung eingetragen.

Der Krankheits- bzw. Behandlungsverlauf wurde für folgende Zeiträume nach ED verglichen:

- Woche 1 – 8,
- Monat 3 – 24,
- Quartal 9 – 16.

Ein exakter Vergleich des Behandlungsverlaufs setzt grundsätzlich das Vorliegen von Werten für jeden Patienten an jedem Tag dieser Zeiträume voraus. In der analysierten Stichprobe variierten jedoch Anzahl der Daten wie das Datum ihrer Erfassung innerhalb dieser Zeiträume stark, weswegen im vorliegenden Falle allein mittels der tatsächlich vorliegenden Messwerte eine exakte Mittelwertsberechnung nicht möglich war.

Daher wurde folgendes mathematisches Verfahren zur Berechnung einer geeigneten statistischen Kennzahl – ähnlich dem mathematischen Mittelwert – angewandt: Unter der Annahme, ein Wert erniedrigte sich im Behandlungsverlauf konstant linear, wurden die tatsächlich vorliegenden Werte jedes Patienten „linear“ mithilfe einer Berechnungsformel in Microsoft Excel verbunden und so für die Tage, an denen kein tatsächlicher Wert vorlag ein „künstlicher“ Wert konstruiert.

Zum besseren Verständnis sei dieses statistische Vorgehen an einem fiktiven Beispiel erläutert (Abbildung 2):

	Woche 1							Woche 2						
BSG-Wert				20					10		12			8
Tag nach ED	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
BSG-Wert	?	?	?	20	18	16	14	12	10	11	12	10,67	9,33	8
Tag nach ED	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
	Mittelwert Woche 1 = nicht bestimmbar							Mittelwert Woche 2 = 10,43 (12 + 10 + 11 + 12 + 10,67 + 9,33 + 8) / 7						

Abbildung 2: Beispiel zum Berechnungsverfahren „lineares Verbinden“ unvollständig gegebener BSG-Werte

Bei Patient x liegen in der Woche 1 nach der ED BSG-Werte für den Tag 4 und in der Woche 2 für die Tage 9, 11, und 14 (rot gefärbt) vor.

Um die BSG-Mittelwerte für Woche 1 und 2 nach Behandlungsbeginn berechnen zu können, ist es erforderlich, BSG-Werte für die dazwischenliegenden Tage 1-3, 5-8, 10, 12 und 13 zu kennen. Da dies bei Patient x nicht der Fall ist, wurden zu diesem Zweck alle tatsächlich gemessenen Werte nach der oben genannten Berechnungsformel „linear verbunden“. Es ergibt sich nun für jeden Tag der Woche 2 entweder ein vorliegender (tatsächlich gemessener, rot gefärbter) oder ein interpolierter/künstlich erzeugter (*kursiver*) BSG-Wert (s. untere Tabellenhälfte). Hieraus lässt sich nun der mittlere BSG-Wert dieses Patienten für Woche 2 errechnen (Mittelwert = Summe der Werte geteilt durch Anzahl der Werte im Zeitraum, vgl. Abbildung 2).

Da bei Patient x der gemessene Wert „20“ am Tag 4 allerdings der erste gemessene BSG-Wert ist, kann für die Tage 1, 2 und 3 auch durch lineares Verbinden kein Wert errechnet werden, da in diesem Fall kein früherer Wert „links“ von Tag 4 vorliegt. Demnach kann hier für die Woche 1 nach Behandlungsbeginn auch kein Mittelwert berechnet werden. Für die Berechnung des durchschnittlichen BSG-Werts der Woche 1 der Gesamtstichprobe müsste dieser Patient somit ausgeschlossen werden.

Zur Klärung der Frage, inwieweit bestimmte Parameter zu Therapiebeginn den Krankheitsverlauf prognostizieren können, wurde untersucht, ob sich die Werte der bei Behandlungsbeginn erfassten Parameter bei Patienten, die nach zwei bzw. drei Jahren frei von Medikamenten waren, signifikant von den Werten jener Patienten unterschieden, deren Behandlung nicht beendet werden konnte. Hierzu wurden

mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 20) bei parametrischen Daten ein Mittelwertsvergleich mithilfe des t-Tests durchgeführt, bei nicht-parametrischen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Nominale Daten wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau von $p = 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

Es werden zunächst die Ergebnisse der Aktenanalyse vorgestellt (Abschnitt 3.1 - 3.3). Anschließend folgen die Ergebnisse der statistischen Auswertungen (Abschnitt 3.4).

3.1 PMR-Patienten-Stichprobe

3.1.1 Stichprobengröße, Alters- und Geschlechterverteilung

Von den 58 Patienten der Gesamtstichprobe waren 33 (56,9%) weiblich und 25 (43,1%) männlich (Abbildung 3).

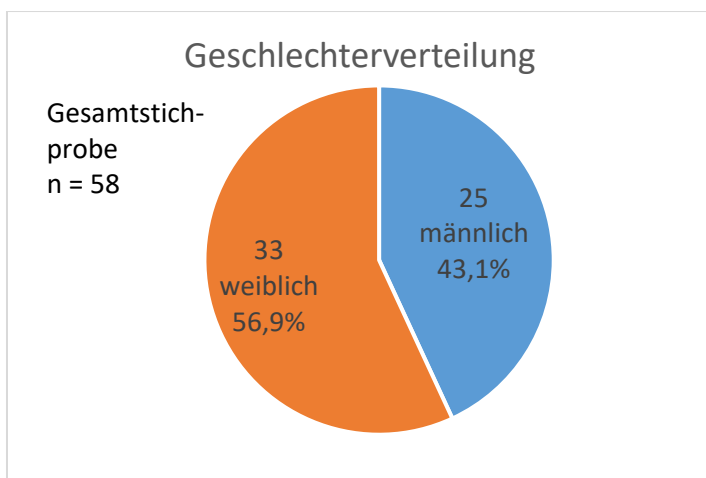


Abbildung 3: Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der PMR-ED (n = 58)

Die Altersverteilung bei ED lag zwischen 47 und 83 Jahren, das mittlere Alter betrug 65,2 Jahre (Abbildung 4).

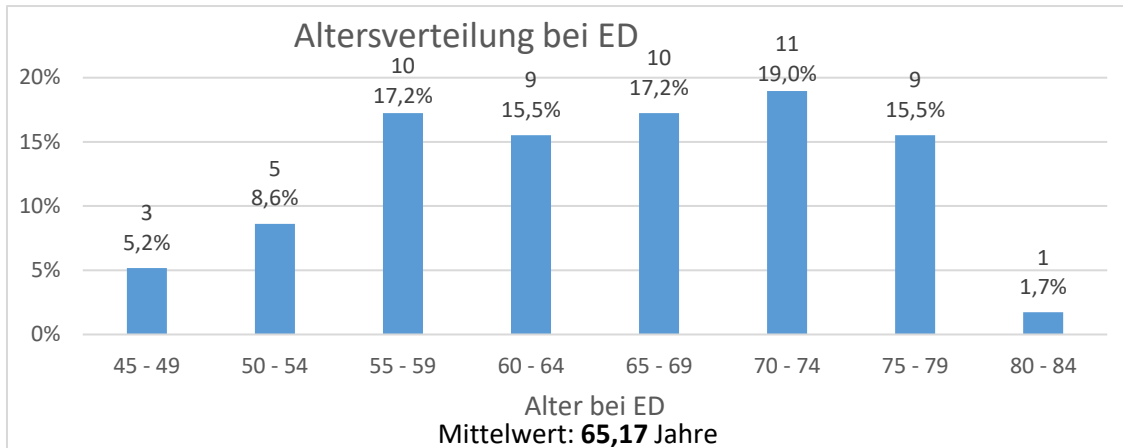


Abbildung 4: Altersverteilung zum Zeitpunkt der PMR-ED (n = 58)

3.1.2 Zahl der PMR-Erstdiagnosen pro Jahr

Die PMR-Erstdiagnosen der in die Studie einbezogenen Patienten wurden im Zeitraum 2005 bis 2015 gestellt, wobei die vorwiegende Mehrzahl der Patienten (68,8%) in den Jahren 2011 bis 2014 erstdiagnostiziert wurde (Abbildung 5).

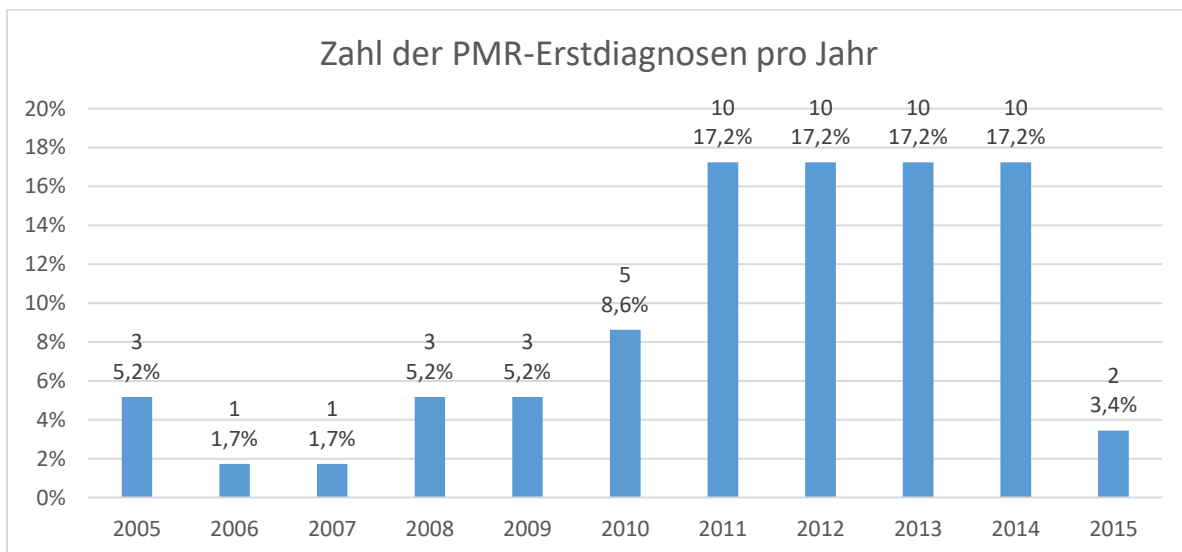


Abbildung 5: Zahl der PMR-Erstdiagnosen pro Jahr (n = 58)

3.2 Parameteranalyse bei ED

3.2.1 Symptomatik bei ED

3.2.1.1 Entwicklungsverlauf der Beschwerden vor ED

3.2.1.1.1 Akuter vs. schleichender Erkrankungsbeginn

Bei 48 Patienten (82,8%) begannen die Beschwerden schleichend (Abbildung 6). Bei 7 Patienten (12,1%) wurde ein akuter (plötzlicher) Beschwerdebeginn beschrieben.

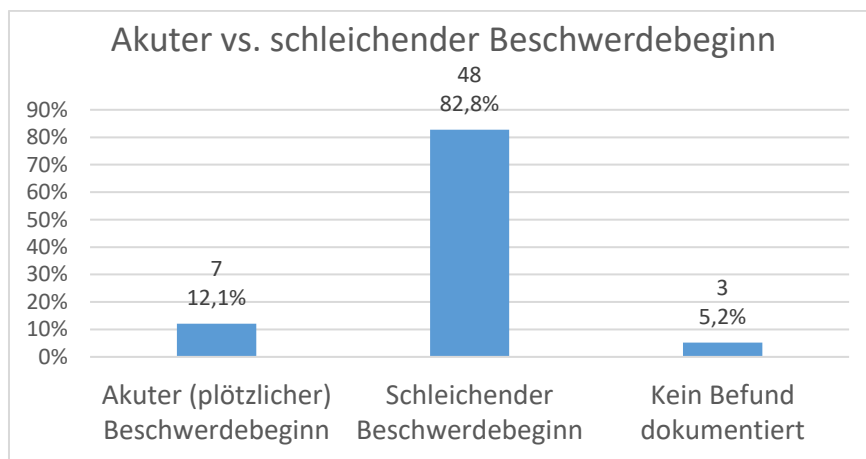


Abbildung 6: Akuter vs. schleichender Beschwerdebeginn (n = 58)

3.2.1.1.2 Dauer der Beschwerden vor ED

Bei 26 Patienten (47,3%) wurde die Erkrankung spätestens 4 Wochen nach Beschwerdebeginn diagnostiziert. Der Mittelwert betrug 9,3 Wochen. Bei 3 Patienten konnte nicht ermittelt werden, wie lange die Beschwerden vor der Diagnosestellung bereits vorlagen (Abbildung 7).

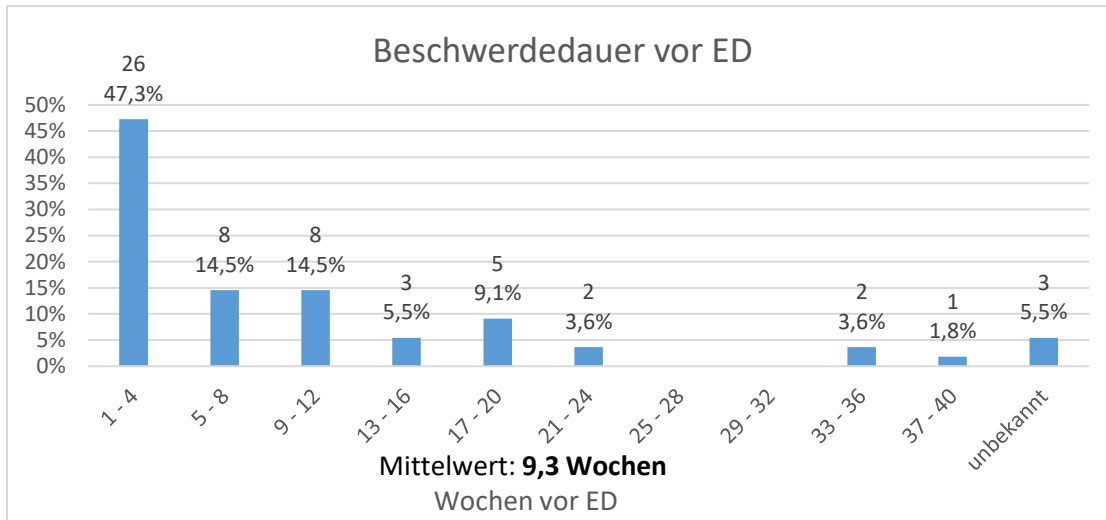


Abbildung 7: Beschwerdedauer vor PMR-ED (n = 58)

3.2.1.2 Lokalisation der Beschwerden bei ED

Die Lokalisation der Beschwerden zum Zeitpunkt der PMR-ED ist Abbildung 8 entnehmbar. Dem typischen PMR-Befund entsprechend waren bei 49 Patienten (90,7%) die Schulterpartie und bei 44 (86,3%) der Beckenbereich beidseitig betroffen, bei 8 Patienten (16%) waren zudem beide Handgelenke betroffen.

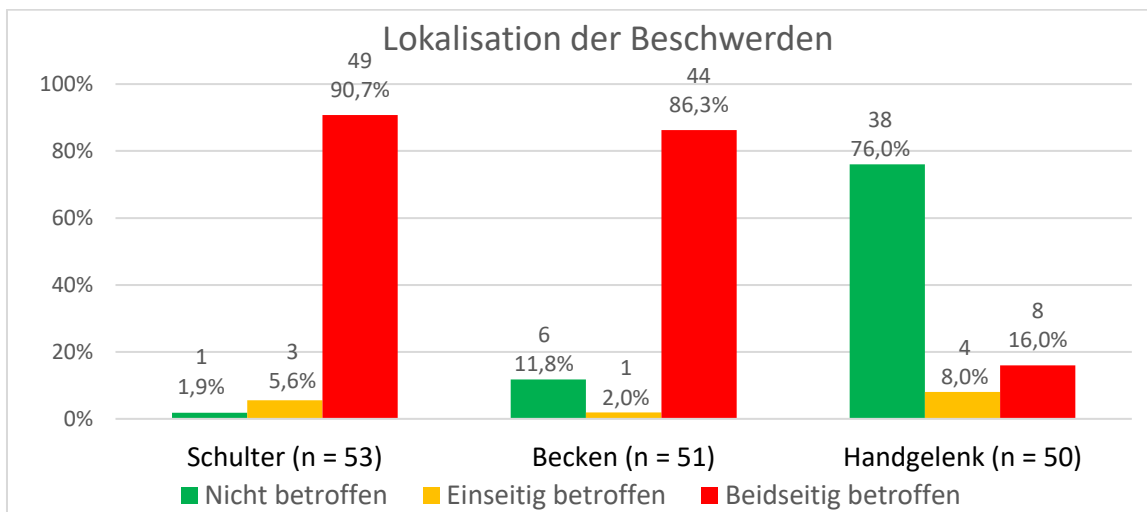


Abbildung 8: Lokalisation und Häufigkeit der Beschwerden zum Zeitpunkt der PMR-ED

3.2.1.3 Morgensteifigkeit bei ED

3.2.1.3.1 Dauer der Morgensteifigkeit bei ED

Hinsichtlich der Morgensteifigkeit bei ED lagen bei 33 Patienten (56,9%) der Gesamtstichprobe Daten vor. Bei einer Spannweite von 15 bis 120 min betrug der Mittelwert 75 min (Abbildung 9).

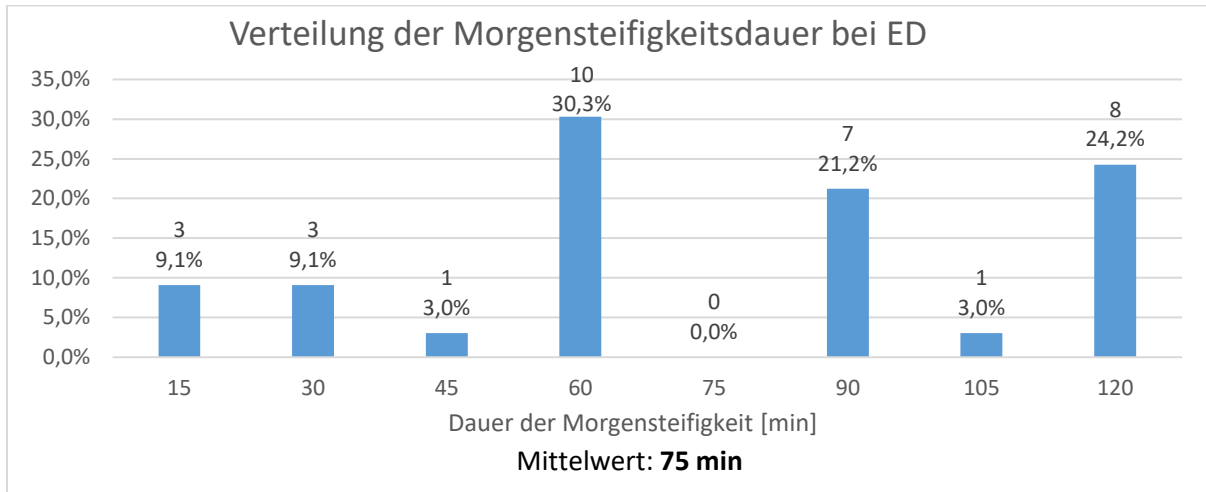


Abbildung 9: Verteilung der Morgensteifigkeitsdauer bei ED (n = 33)

3.2.1.3.2 Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED

Die Ausprägung der Morgensteifigkeit wurde durch Selbstbeurteilung der Patienten mithilfe des VAS 1-10 erfasst. Bei ED lagen bei 32 Patienten (55,2%) Daten vor. Auf einer Skala von 1 (geringe Morgensteifigkeit) bis 10 (stärkste Morgensteifigkeit) gaben 24 Patienten (75%) einen Wert größer als 7, davon 10 (31,1%) den höchstmöglichen Wert von 10 an (Abbildung 10).

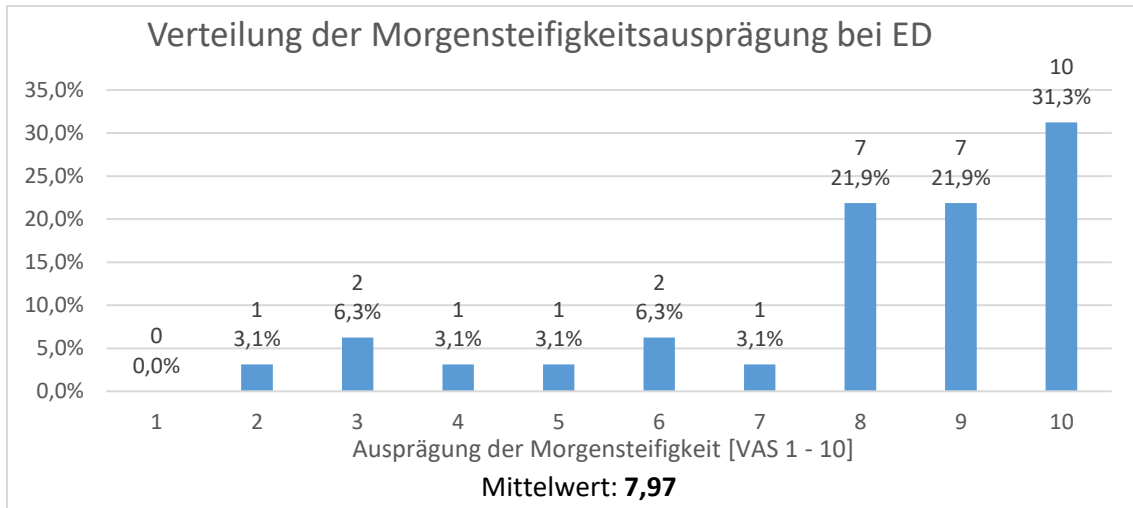


Abbildung 10: Verteilung der Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED (n = 32)

3.2.1.4 Schmerzstärke bei ED

Bei 33 Patienten (56,9%) lagen Informationen zur Schmerzstärke bei Behandlungsbeginn vor. Diese wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) durch Selbstbeurteilung der Patienten ermittelt. Der durchschnittliche Schmerzwert betrug 7,86. 42,4% der Patienten wurden dem höchstmöglichen Ausprägungsgrad 10 (sehr starke Schmerzen) zugeordnet (Abbildung 11).

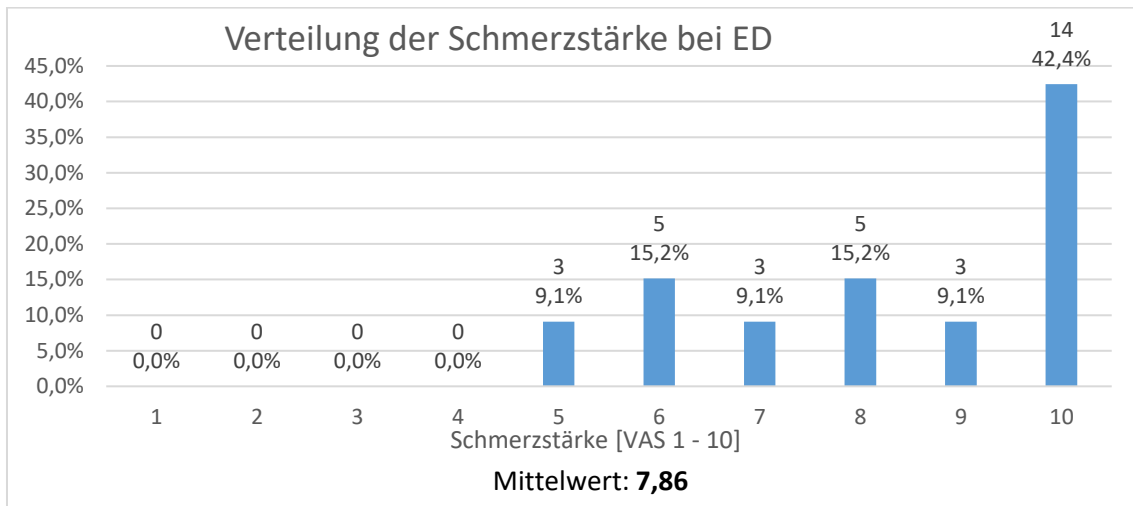


Abbildung 11: Verteilung der Schmerzstärke bei ED (n = 33)

3.2.1.5 Krankheitsaktivität bei ED

Die Krankheitsaktivität bei ED wurde ebenfalls mithilfe der VAS 1-10 ermittelt. Auch hierzu konnten von 33 Patienten (56,9%) Daten erhoben werden. Der Mittelwert der Krankheitsaktivität lag bei 7,88, wobei auch hier der Wert 10 am häufigsten markiert wurde (42,4%, Abbildung 12).

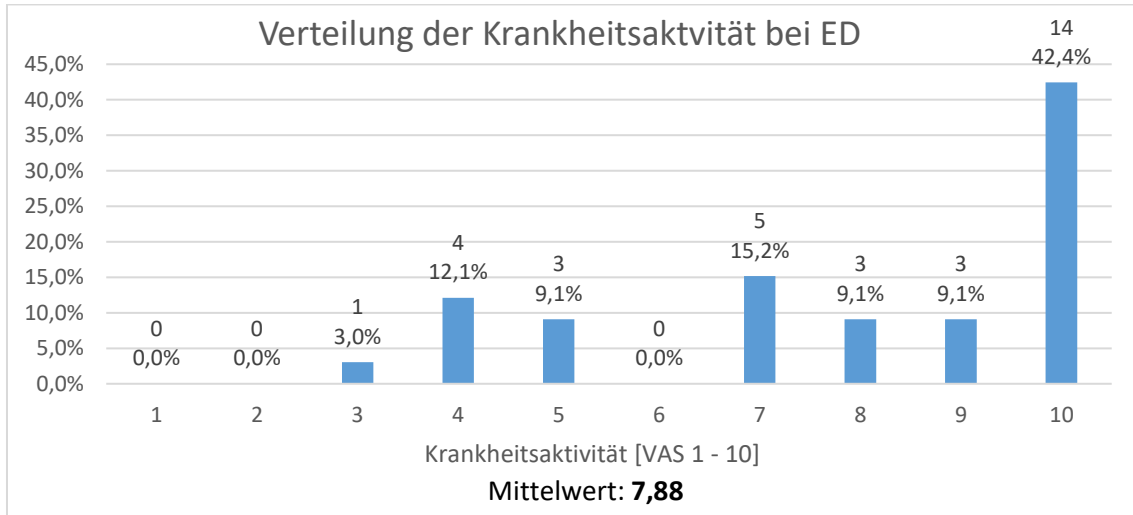


Abbildung 12: Verteilung der Krankheitsaktivität bei ED (n = 33)

3.2.1.6 Müdigkeit bei ED

Die Müdigkeitsangaben verteilen sich relativ gleichmäßig zwischen 1 – 10 (Mittelwert: 5,21). Allerdings lagen Daten zur Müdigkeit bei Behandlungsbeginn nur bei 28 von 58 Patienten vor (Abbildung 13).

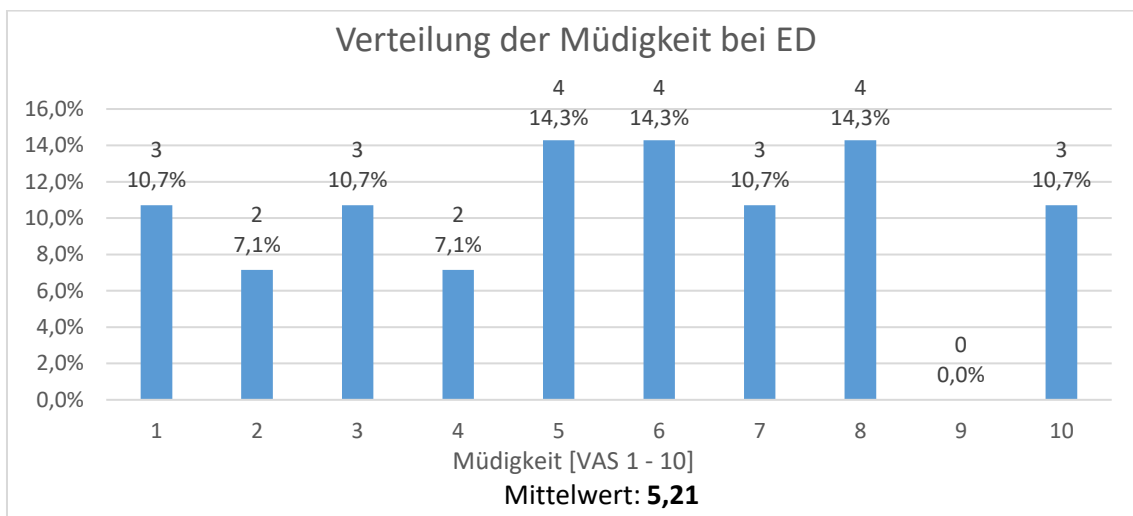


Abbildung 13: Verteilung der Müdigkeit bei ED (n = 28)

3.2.2 Laborbefunde bei ED

3.2.2.1 Entzündungsparameter bei ED

Abbildung 14 zeigt (der Größe nach aufsteigend) alle bei ED vorliegenden BSG-Werte. Bei 46 Patienten (79%) lag ein BSG-Wert vor. Der niedrigste Wert betrug 15 mm/h, der höchste 99 mm/h. Der Mittelwert lag bei 58,64 mm/h.

3.2.2.1.1 BSG-Werte bei ED

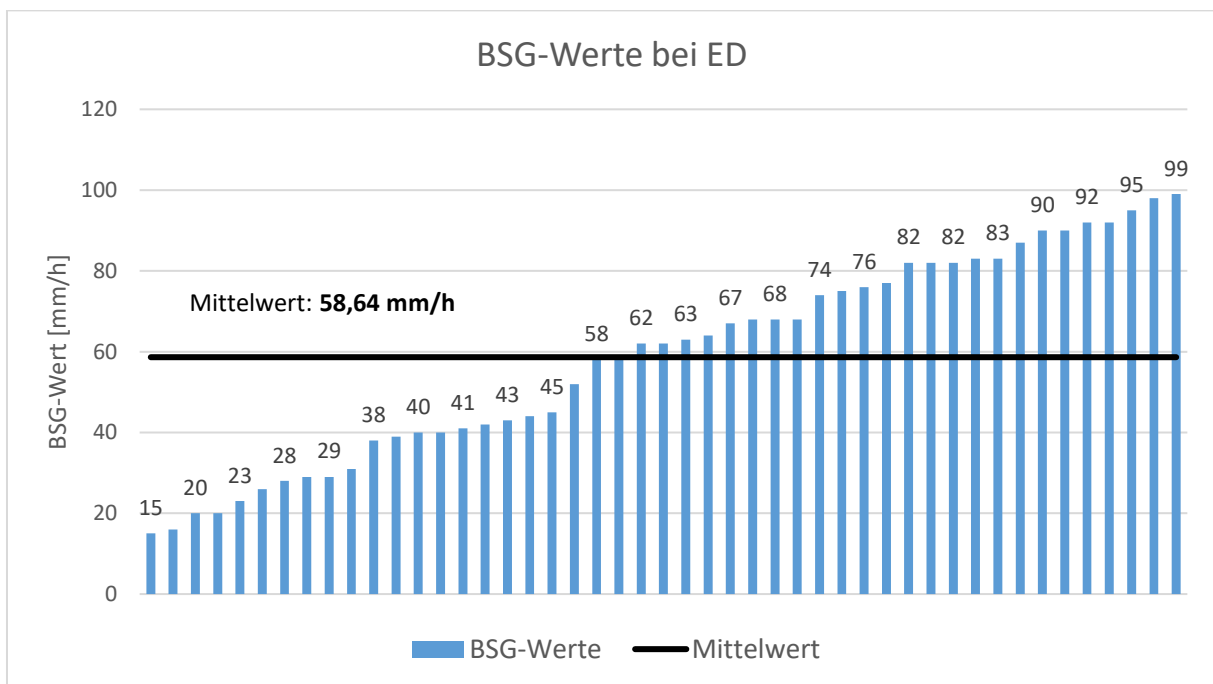


Abbildung 14: Verteilung der BSG-Werte bei PMR-ED (n = 46)

3.2.2.1.2 CRP-Werte bei ED

CRP-Werte lagen bei ED bei 49 Patienten (84,5%) vor. Der niedrigste betrug 8,83 mg/l, der höchste 225 mg/l. Mittelwert: 67,12 mg/l (Abbildung 15).

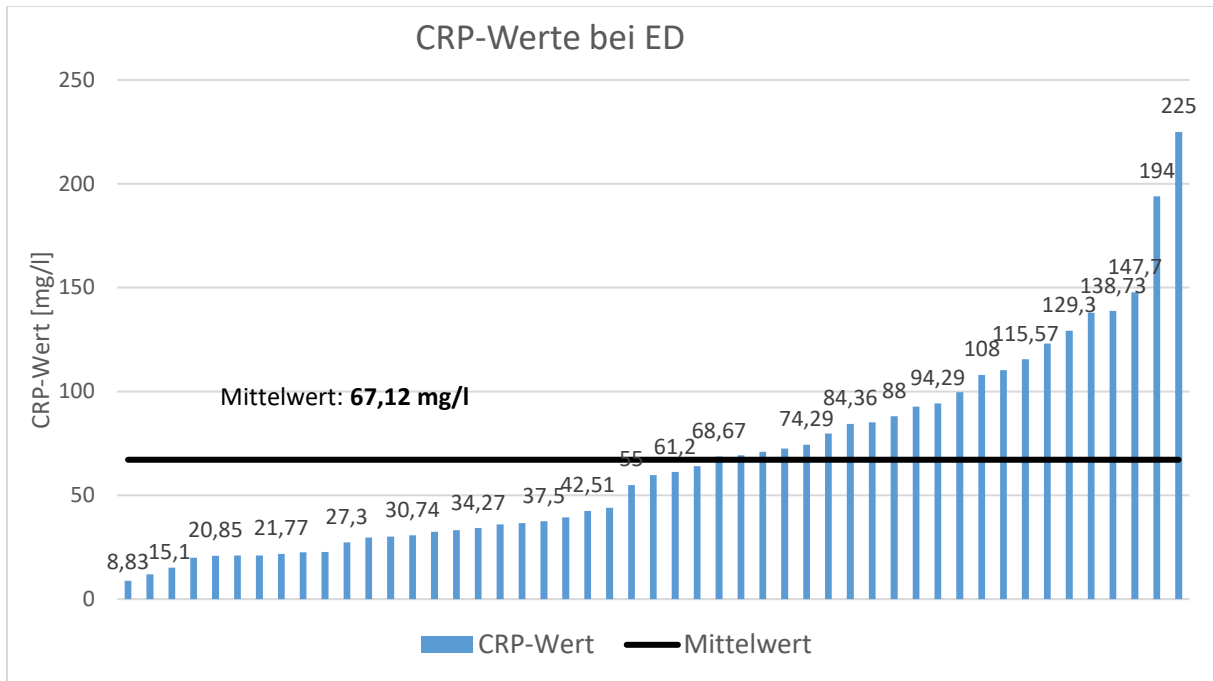


Abbildung 15: Verteilung der CRP-Werte bei PMR-ED (n = 49)

3.2.2.2 Immundiagnostik bei ED

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Immundiagnostik bei ED.

Tabelle 4: Immundiagnostik bei ED

Faktor	Daten vorliegend bei	Durchschnitt	Referenzbereich	Patientenzahl mit erhöhten Werten
Rheumafaktor	42 (72,4%)	11,62	0 – 20 U/ml	3
Anti-CCP-Ak	39 (67,2%)	alle <7	0 – 7 U/ml	0
Anti-MCV-Ak	37 (63,8%)	8,46	0 – 20 U/ml	2
ANA / ANCA	43 (74,1%)	negativ	1 : <80	5

3.2.3 Radiologische Befunde bei ED

3.2.3.1 Arthrosonografie bei ED

Bei 41 Patienten (70,7%) wurde bei ED eine Arthrosonografie durchgeführt. Hierbei waren die Befunde von 26 Patienten (63,4%) gut mit den in Kapitel 2.2.1 (Seite 16) genannten PMR-typischen Sonografiebefunden vereinbar. Die Befunde von 6 Patienten (14,6%) waren mit den Kriterien nur schlecht vereinbar (Abbildung 16).

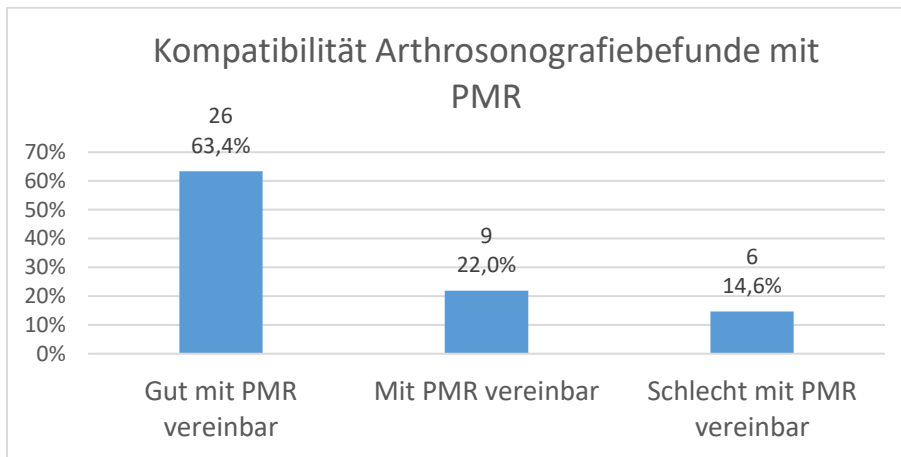


Abbildung 16: Kompatibilität arthrosonografischer Befunde mit PMR (n = 41)

3.2.3.2 Röntgen Hände/Vorfüße bei ED

Röntgenaufnahmen der Hände/Vorfüße waren bei ED bei 18 Patienten (31,0%) durchgeführt worden. Bei 17 Patienten (94,4%) fanden sich keine eindeutigen arthritischen Direktzeichen (ADZ), bei einem Patienten konnte deren Vorliegen nicht eindeutig geklärt werden (Abbildung 17).

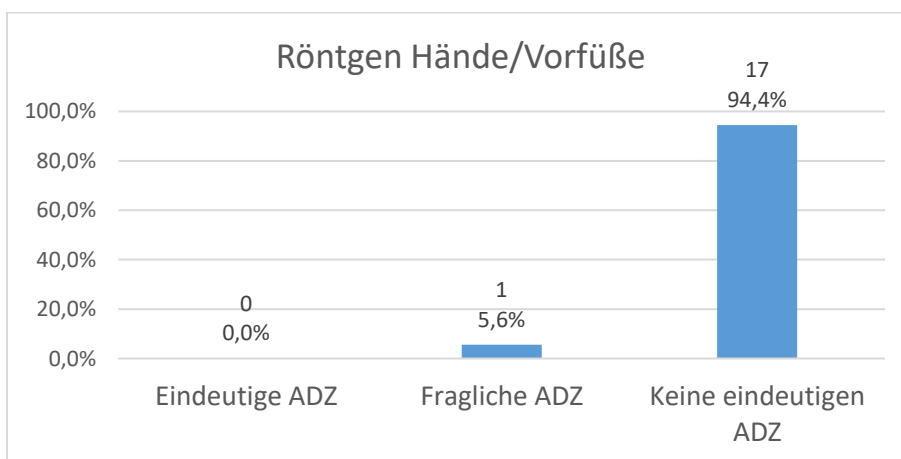


Abbildung 17: Röntgenbefunde Hände/Vorfüße zum Zeitpunkt der PMR-ED (n = 18)

3.2.4 Steroidassoziierte Begleiterkrankungen bei ED

Das Datenmaterial wurde weiter dahingehend analysiert, inwieweit bei ED steroidassoziierte Begleiterkrankungen vorlagen bzw. dokumentiert waren. Die folgenden Abbildungen zeigen die Befunde zur Knochendichte (Abbildung 18), arteriellen Hypertonie (Abbildung 19), zu pathologischen Hauterscheinungen (Abbildung 20) sowie Diabetes mellitus II (Abbildung 21).

3.2.4.1 Knochendichte bei ED

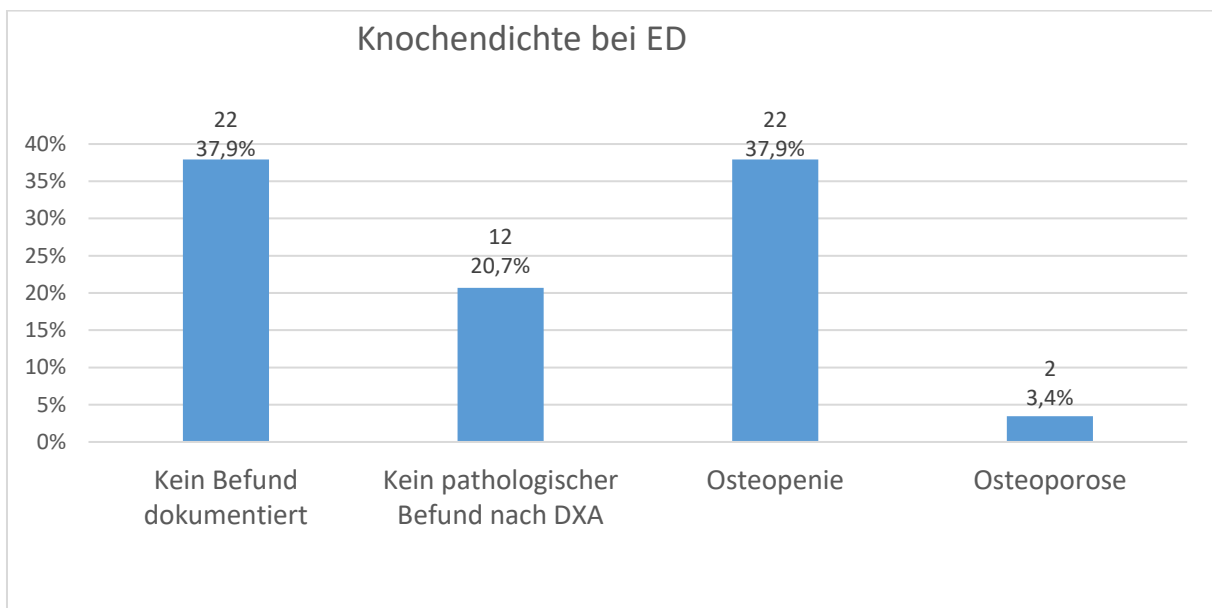


Abbildung 18: Vorliegende Informationen zur Knochendichte bei PMR-ED (n = 58)

3.2.4.2 Arterielle Hypertonie bei ED

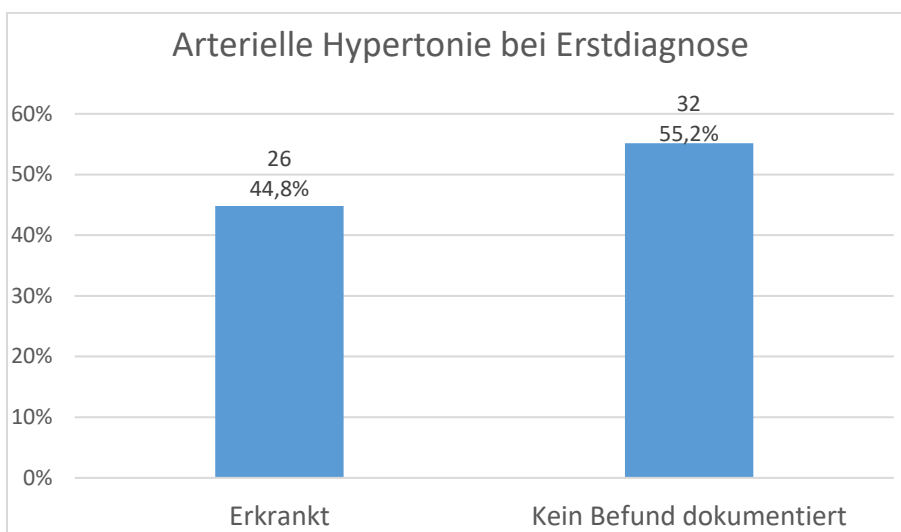


Abbildung 19: Prävalenz arterieller Hypertonie bei ED (n = 58)

3.2.4.3 Pathologische Hauterscheinungen bei ED

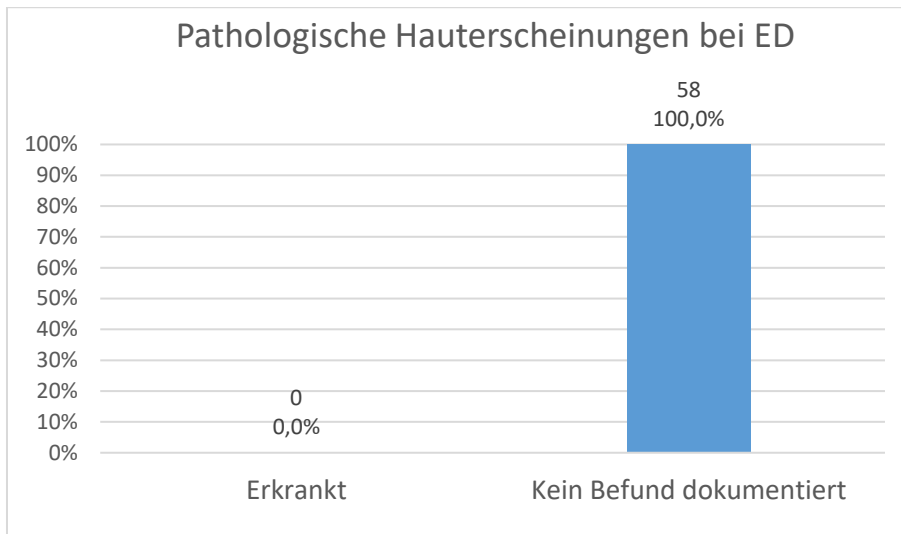


Abbildung 20: Prävalenz pathologischer Hauterscheinungen bei ED (n = 58)

3.2.4.4 Diabetes mellitus Typ II bei ED

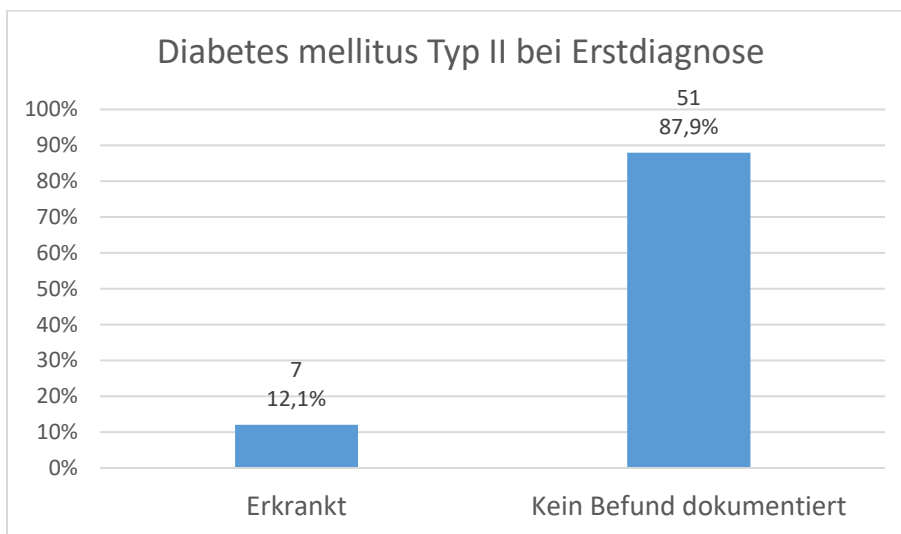


Abbildung 21: Prävalenz Diabetes mellitus Typ II bei ED (n = 58)

3.2.5 Medikation bei ED (Prednisolon-Initialdosis)

Abbildung 22 – 24 und Tabelle 5 zeigen die Prednisolon-Initialdosis der Stichprobe der vorliegenden Studie, unterschieden nach

- a) „Gesamtstichprobe“ (n = 58 / 100%),
- b) Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“ (n = 40 / 69%) und
- c) Teilstichprobe „Therapiebeginn extern“ (n = 18 / 31%).

3.2.5.1 Prednisolon-Initialdosis (Gesamtstichprobe)

In der Gesamtstichprobe zeigte sich mit 15 – 125 mg eine große Spannweite in den anfänglichen Tagesdosen. Im Durchschnitt wurde die Therapie mit 33,95 mg Prednisolon bzw. Prednisolonäquivalent begonnen (Abbildung 22).

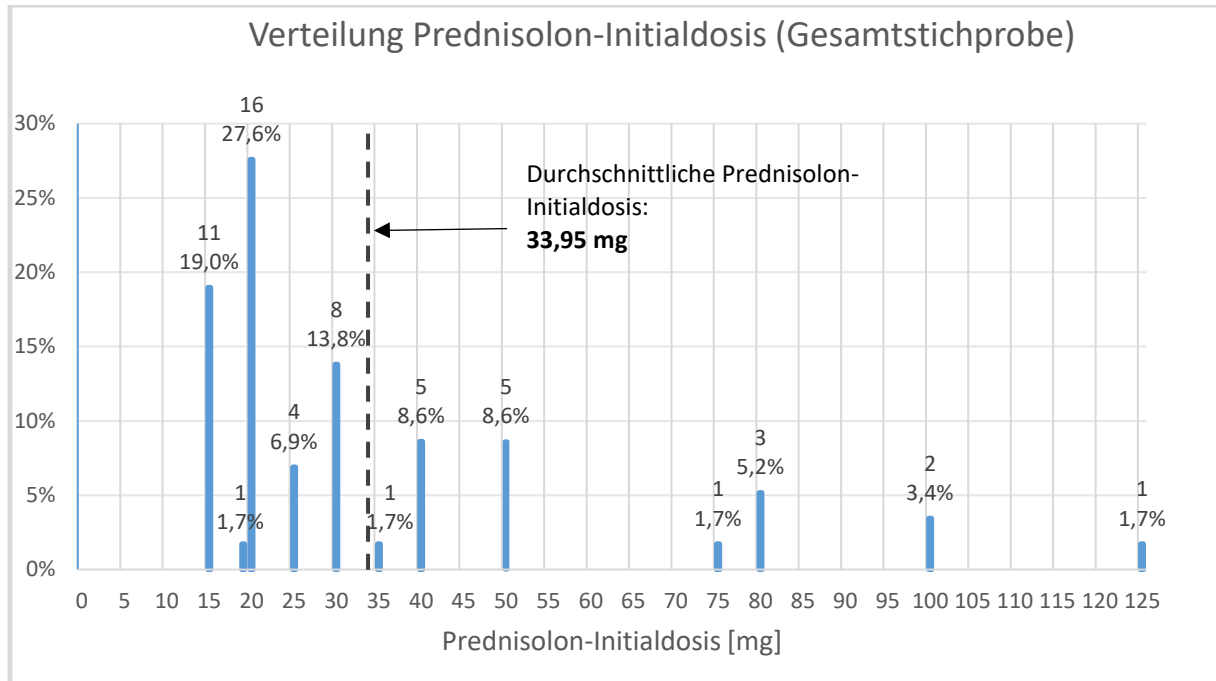


Abbildung 22: Verteilung der Prednisolon-Initialdosis in der Gesamtstichprobe ($n = 58$)

3.2.5.2 Prednisolon-Initialdosis (Teilstichprobe „Therapiebeginn extern“)

Bei 18 Patienten (31%) wurde die Steroidtherapie durch externe Behandler eingeleitet. Die Schwankungsbreite lag in dieser Teilstichprobe bei 19 – 125 mg. Im Mittel wurde mit einer Prednisolon-Initialdosis von 56,06 mg begonnen (Abbildung 23).

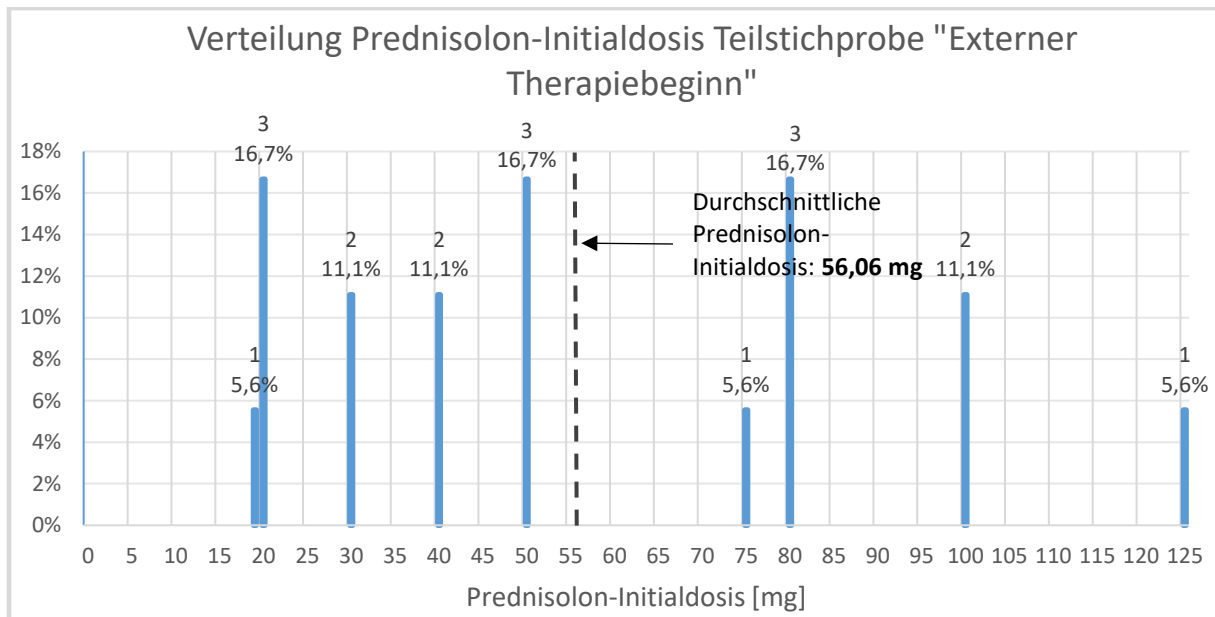


Abbildung 23: Verteilung der Prednisolon-Initialdosis in der Teilstichprobe „Patienten mit externem Therapiebeginn“ (n = 18)

3.2.5.3 Prednisolon-Initialdosis (Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“)

Bei Patienten mit Therapiebeginn in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios-Klinikum Bad Abbach war sowohl die Spannweite der Prednisolon-Initialdosen (Minimum: 12 mg, Maximum: 50 mg) als auch die mittlere Initialdosis (24 mg) am niedrigsten (Abbildung 24).

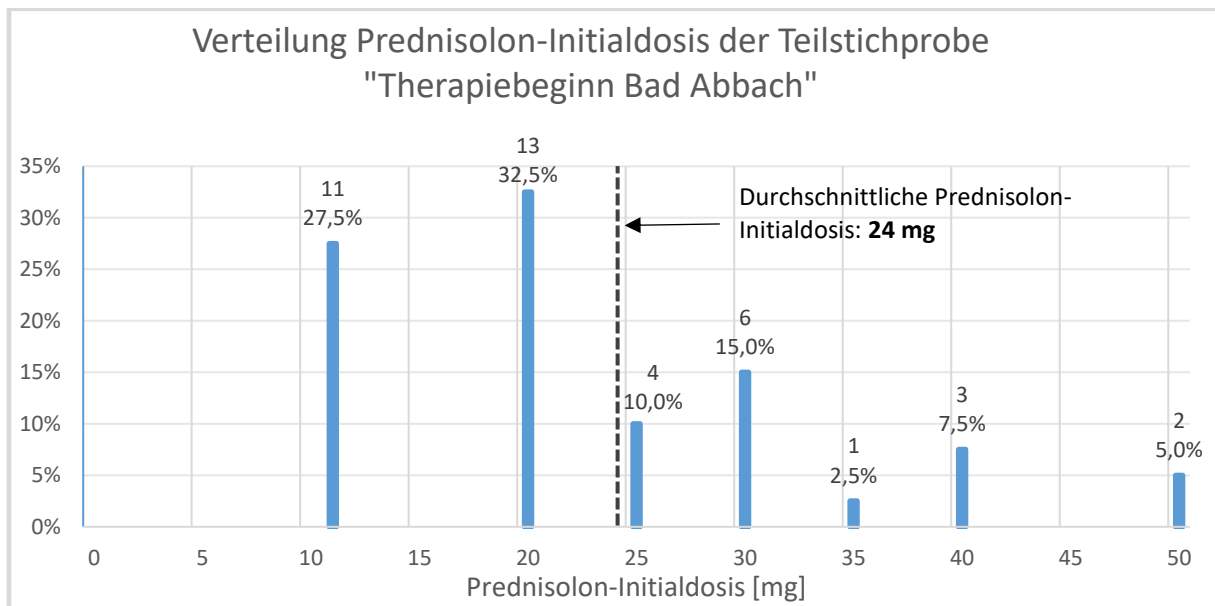


Abbildung 24: Verteilung der Prednisolon-Initialdosis der Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“ (n = 40)

Tabelle 5: Prednisolon-Initialdosen (Streubereiche und Mittelwerte) der Gesamtstichprobe sowie der Teilstichproben "Therapiebeginn extern" und "Therapiebeginn Bad Abbach"

	Streubereich [mg]	Mittlere Dosis [mg]
Gesamtstichprobe	15 – 125	33,95
Therapiebeginn extern	19 – 125	56,06
Therapiebeginn Bad Abbach	15 – 50	24

3.3 Krankheits- und Behandlungsverlauf

Die Daten zur Symptomatik und Medikation wurden im Weiteren hinsichtlich ihrer Veränderungen im Krankheits- und Behandlungsverlauf ausgewertet.

3.3.1 Symptomatik im Verlauf

Die Verlaufsbefunde der Symptome „Dauer und Ausprägung der Morgensteifigkeit“, „Schmerzstärke“, „Krankheitsaktivität“ und „Müdigkeit“ sind in den Abbildung 25 – 29 dargestellt.

In allen vier Bereichen kommt es bereits nach der ersten Behandlungswoche zu einer deutlichen Symptomabschwächung, die ungefähr bis zum 12. Behandlungsmonat kontinuierlich anhält. Ab dem zweiten Jahr nach ED steigen die Werte teilweise wieder geringfügig an. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass mit längerer Behandlungsdauer zunehmend mehr Patienten die immunsuppressive Medikation absetzen konnten. Da die Parameterwerte der jeweiligen Erhebungszeiträume ausschließlich aus Daten von Patienten errechnet werden, die noch unter immunsuppressiver Therapie standen, wird mit zunehmender Beobachtungszeit der Anteil der Patienten mit langwierigem Krankheitsverlauf und dementsprechend stärkerer Symptomatik immer größer.

3.3.1.1 Morgensteifigkeit im Verlauf

3.3.1.1.1 Dauer der Morgensteifigkeit im Verlauf

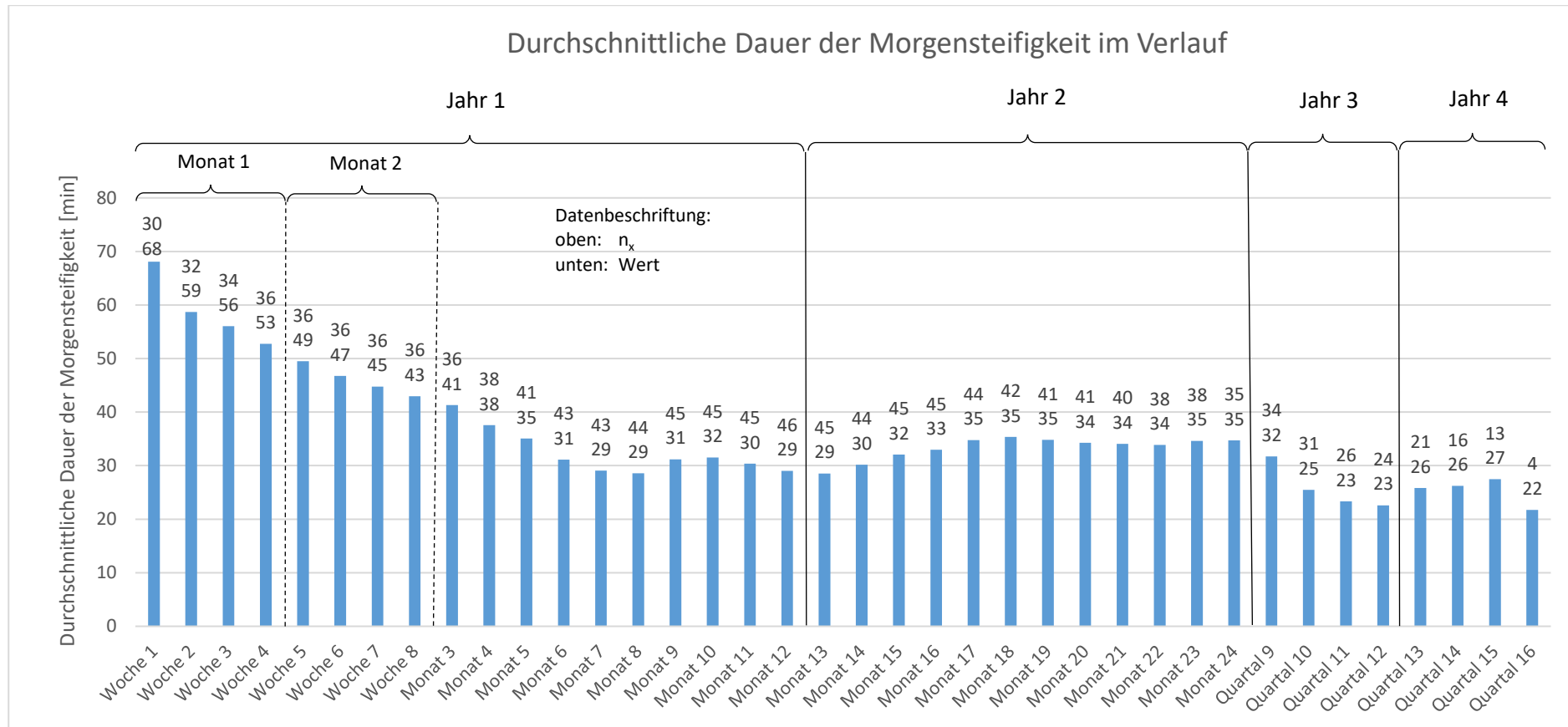


Abbildung 25: Durchschnittliche Dauer der Morgensteifigkeit [min] im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.1.1.2 Ausprägung der Morgensteifigkeit im Verlauf

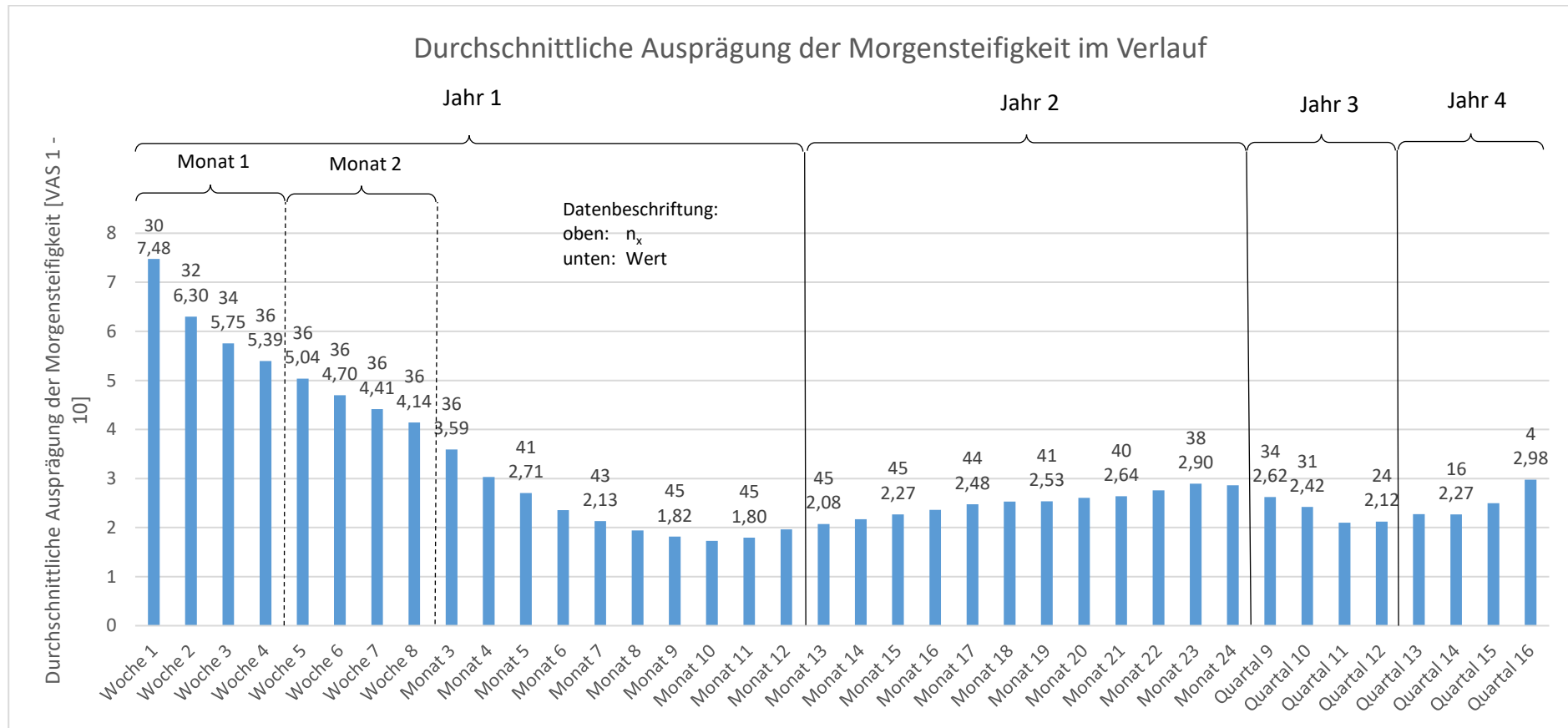


Abbildung 26: Durchschnittliche Ausprägung der Morgensteifigkeit [VAS 1 – 10] im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.1.2 Schmerzstärke im Verlauf

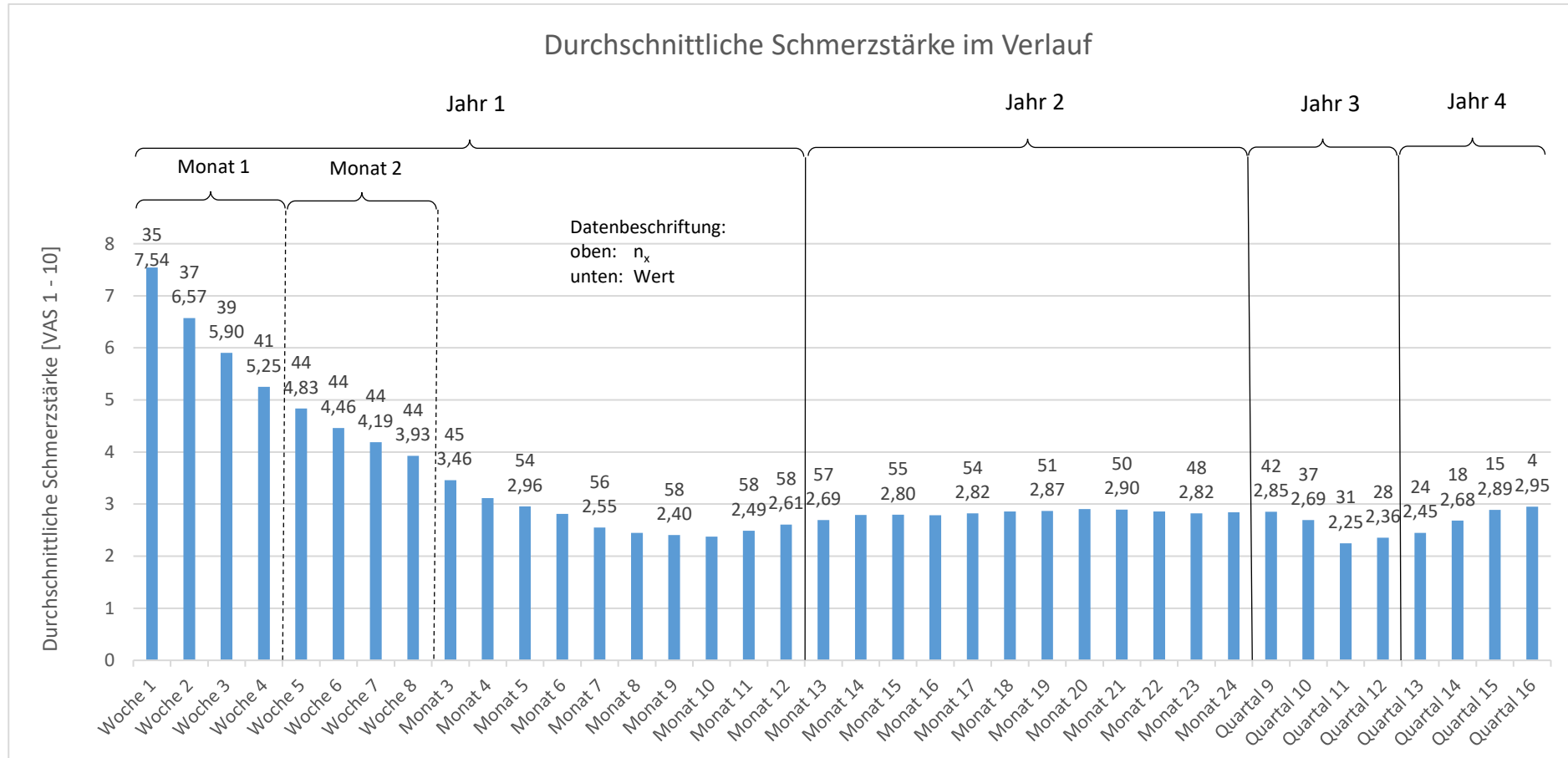


Abbildung 27: Durchschnittliche Schmerzstärke [VAS 1 – 10] im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.1.3 Krankheitsaktivität im Verlauf

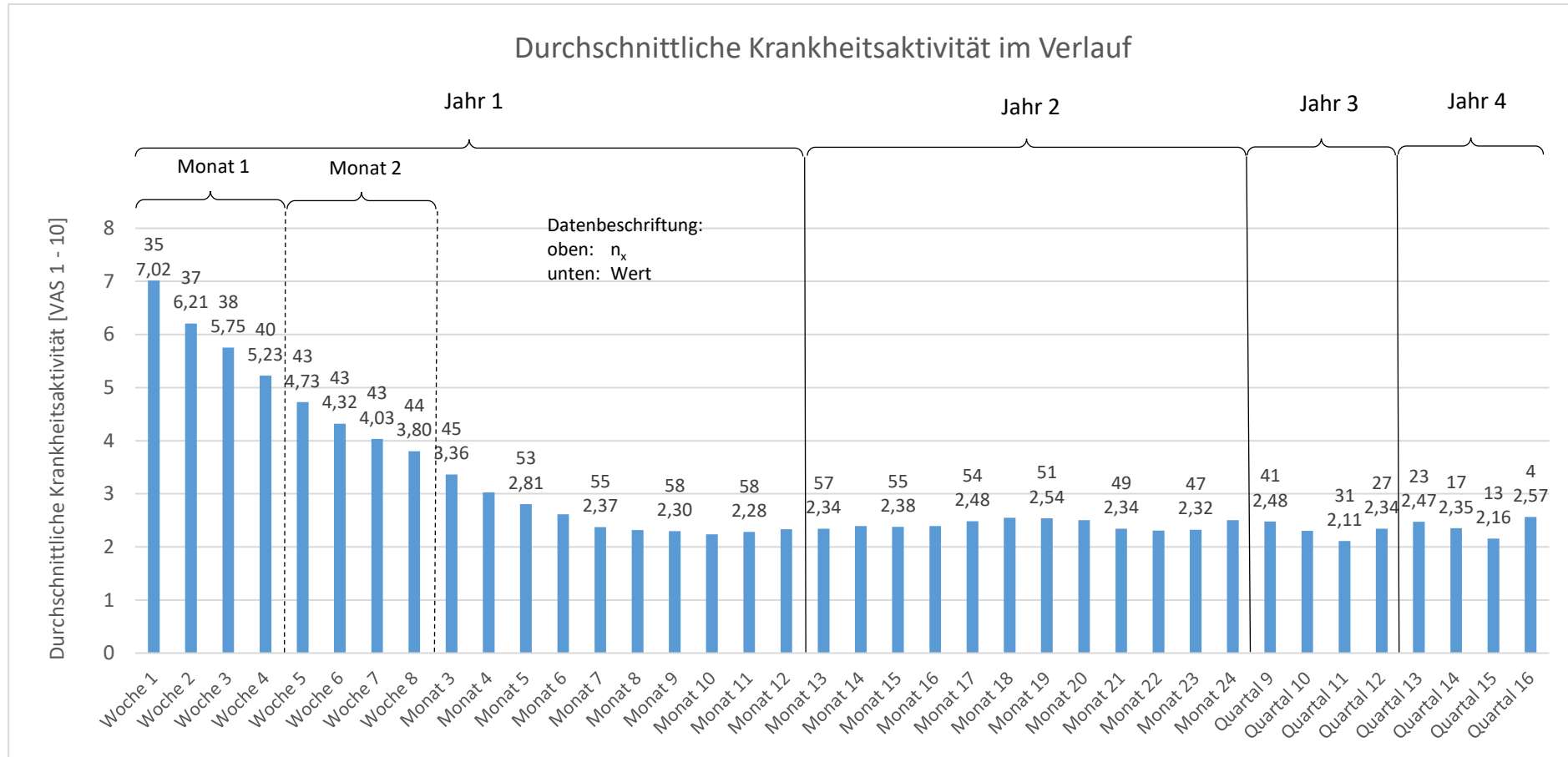


Abbildung 28: Durchschnittliche Krankheitsaktivität [VAS 1 – 10] im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.1.4 Müdigkeit im Verlauf

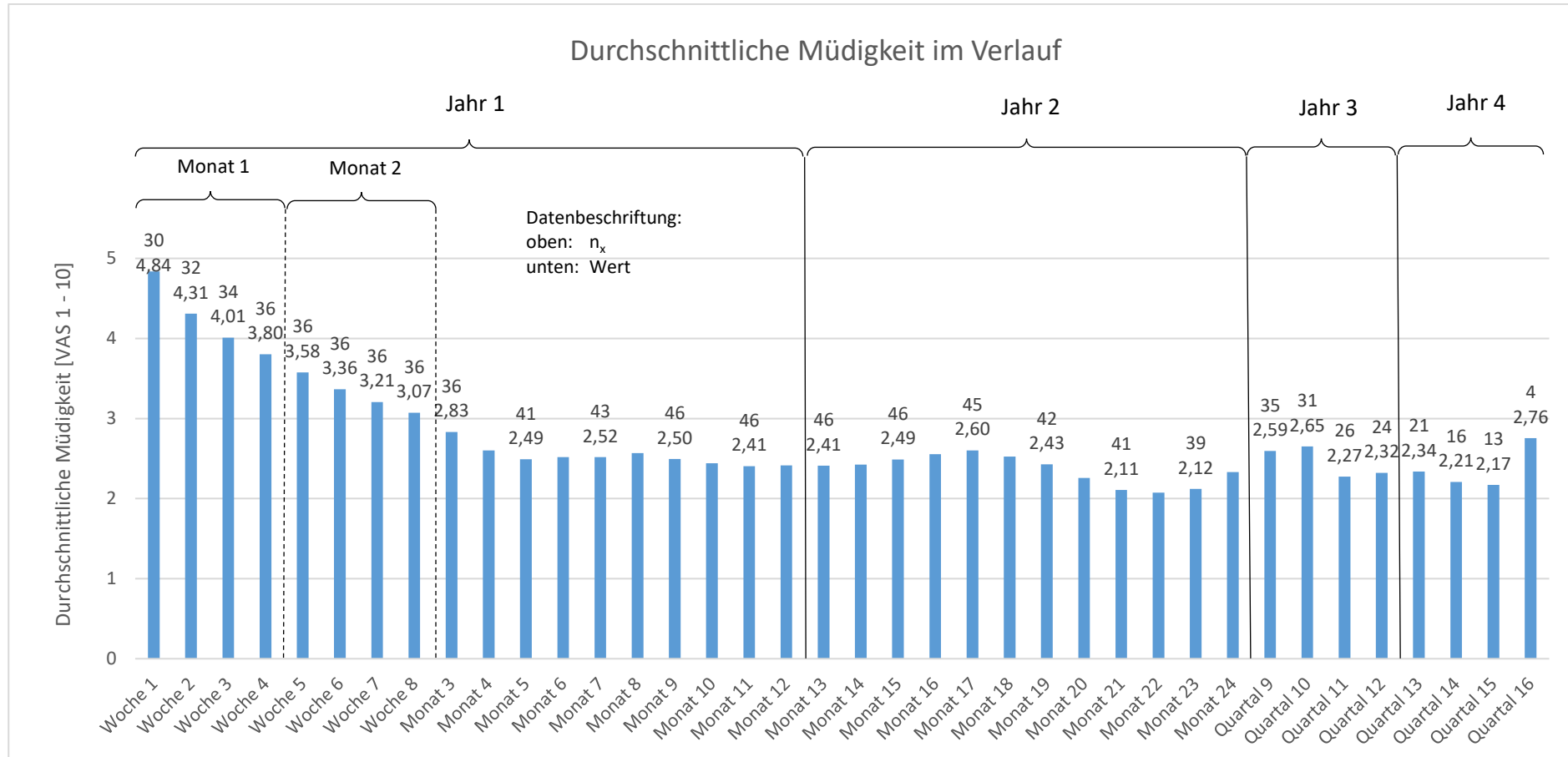


Abbildung 29: Durchschnittliche Müdigkeit [VAS 1 – 10] im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.2 Entzündungsparameter im Verlauf

Zur laborchemischen Beurteilung des Krankheitsverlaufes wurden die Entzündungsparameter BSG und CRP im Verlauf ausgewertet. Abbildung 30 zeigt den BSG-Wert-Verlauf, der durchschnittliche CRP-Wert-Verlauf ist in Abbildung 31 veranschaulicht.

Bei beiden Parametern zeigt sich ein ähnliches Verlaufsbild wie bei den zuvor dargestellten Symptomen. Die Verbesserung der Werte ist in der ersten Woche am stärksten und hält bis zum 14. Monat (BSG) bzw. zum 16. Monat (CRP) nach ED an. Danach kommt es nur noch zu geringfügigen Änderungen.

3.3.2.1 BSG-Werte im Verlauf

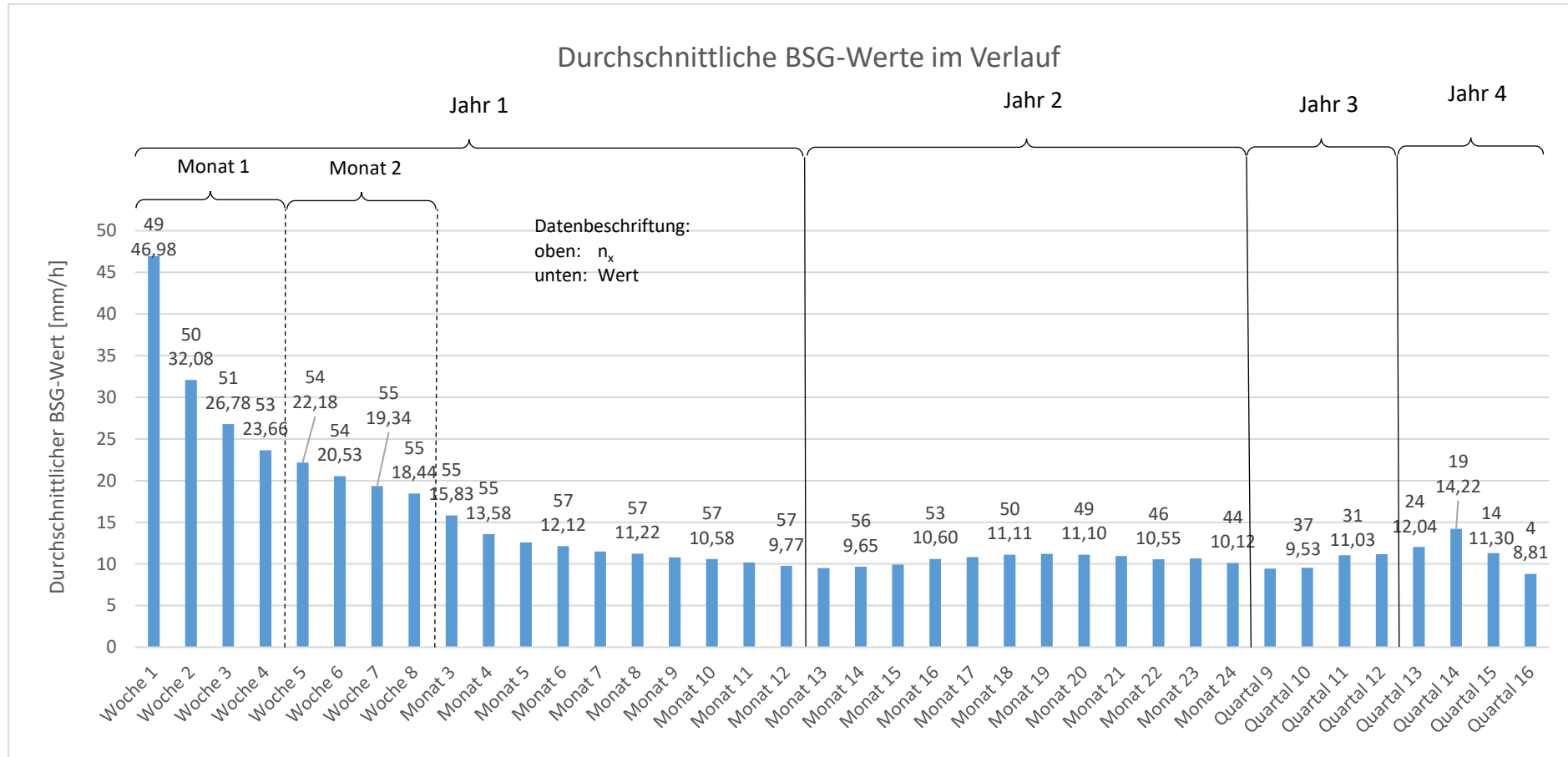


Abbildung 30: Durchschnittliche BSG-Werte im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.2.2 CRP-Werte im Verlauf

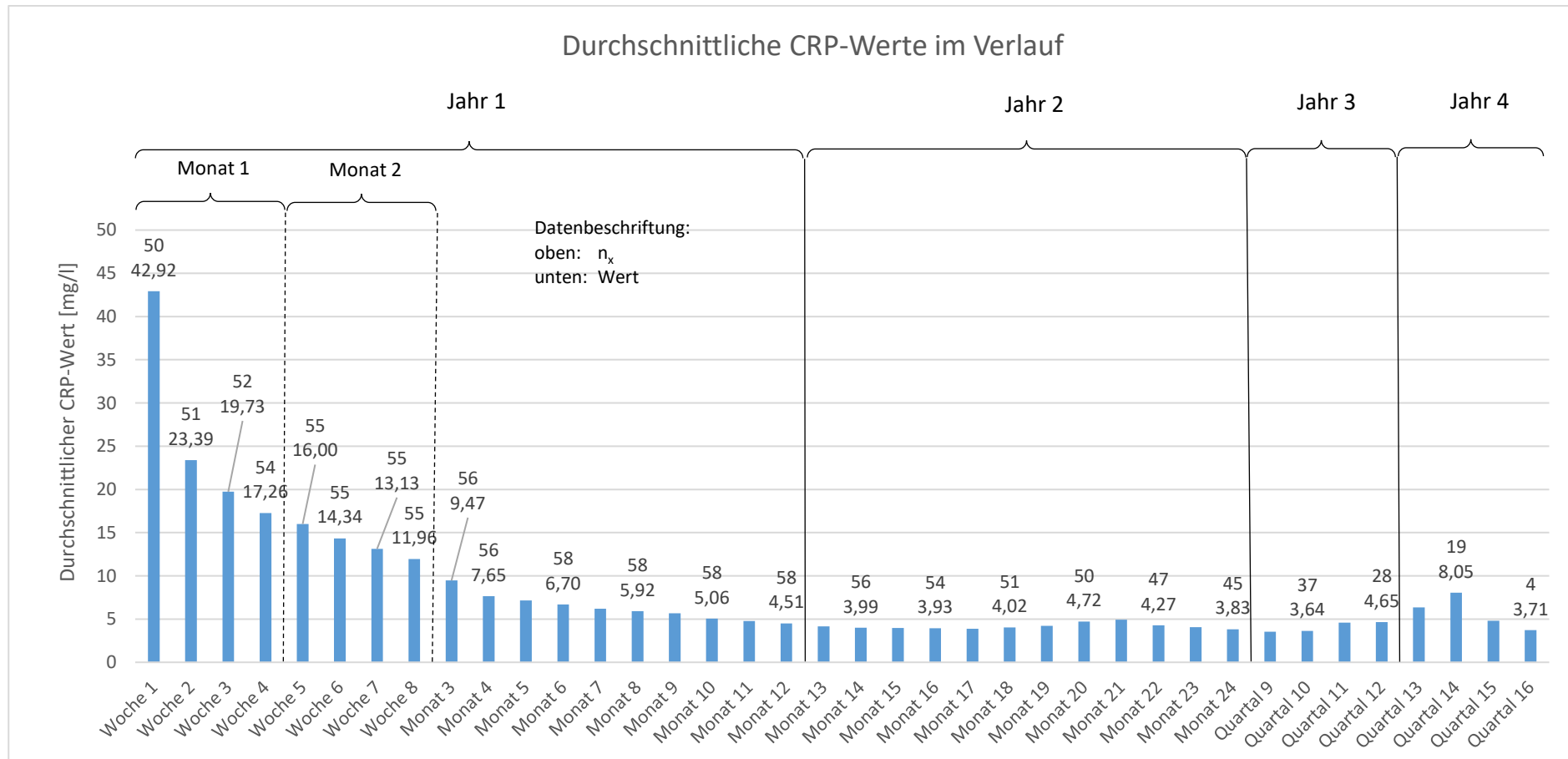


Abbildung 31: Durchschnittliche CRP-Werte im Verlauf (n_x = Patienten, bei denen im angegebenen Zeitraum ein Durchschnittswert berechnet werden konnte)

3.3.3 Steroidassoziierte Begleiterkrankungen im Verlauf

Das vorliegende Datenmaterial wurde weiterhin hinsichtlich der Frage analysiert, inwieweit im Behandlungsverlauf steroidassoziierte Begleiterkrankungen neu auftraten. Diese Befunde sind allerdings nur eingeschränkt und unter Vorbehalt verwertbar. Da bei einer Vielzahl von Patienten bei ED kein derartiger Befund dokumentiert war (vgl. Abbildung 18 – 21, Seite 30ff.), kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die steroidassoziierten Begleiterkrankungen tatsächlich neu aufgetreten sind. Möglich wäre auch, dass sie zu Therapiebeginn bereits vorlagen, aber nicht diagnostiziert bzw. dokumentiert wurden.

3.3.3.1 Zahl und Häufigkeit des Auftretens von Begleiterkrankungen im Verlauf

Bei 20 Patienten der Gesamtstichprobe (n = 58) fanden sich insgesamt 26 Begleiterkrankungen (Abbildung 32 und 33). Bei 14 Patienten (24,1%) wurde eine steroidassoziierte Begleiterkrankung neu diagnostiziert, bei 6 Patienten (10,3%) zwei Erkrankungen (Abbildung 32).

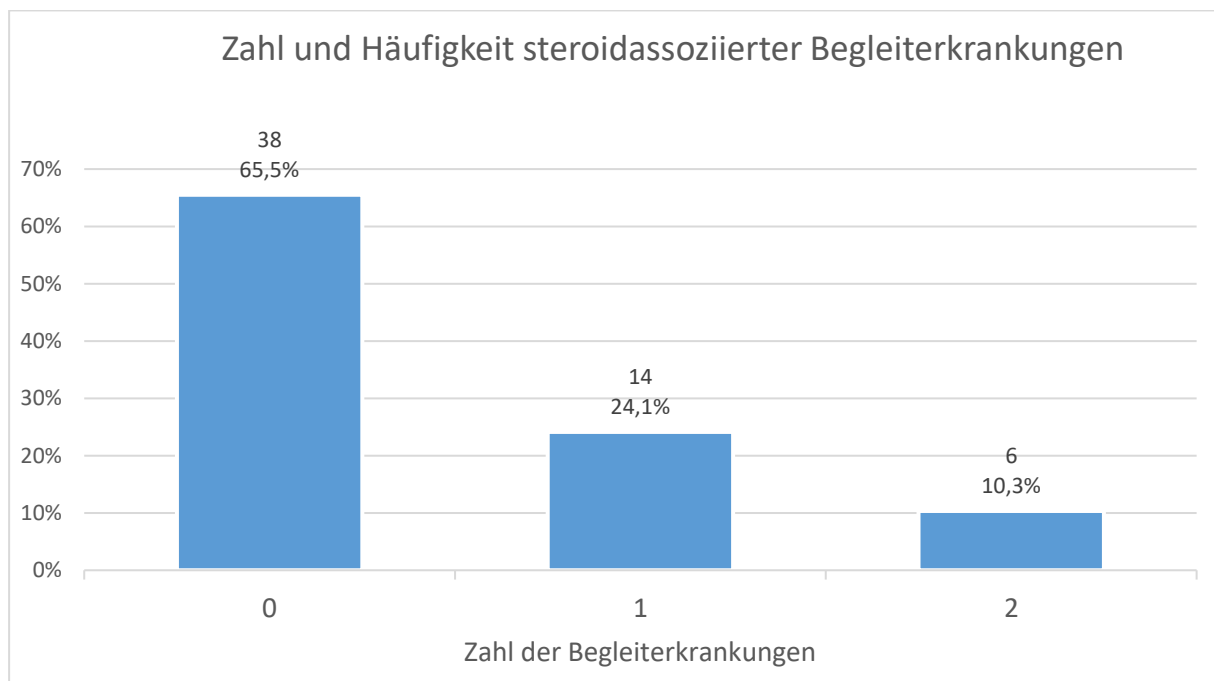


Abbildung 32: Zahl und Häufigkeit des Auftretens steroidassoziierter Begleiterkrankungen im Verlauf

3.3.3.2 Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen im Verlauf

Die Verteilung der 26 im Verlauf diagnostizierten Begleiterkrankungen ist Abbildung 33 entnehmbar. Als häufigste Neuerkrankung erwies sich arterielle Hypertonie mit 7 Fällen, gefolgt von Osteoporose und pathologischen Hauterscheinungen mit jeweils 6 Fällen (Abbildung 33).

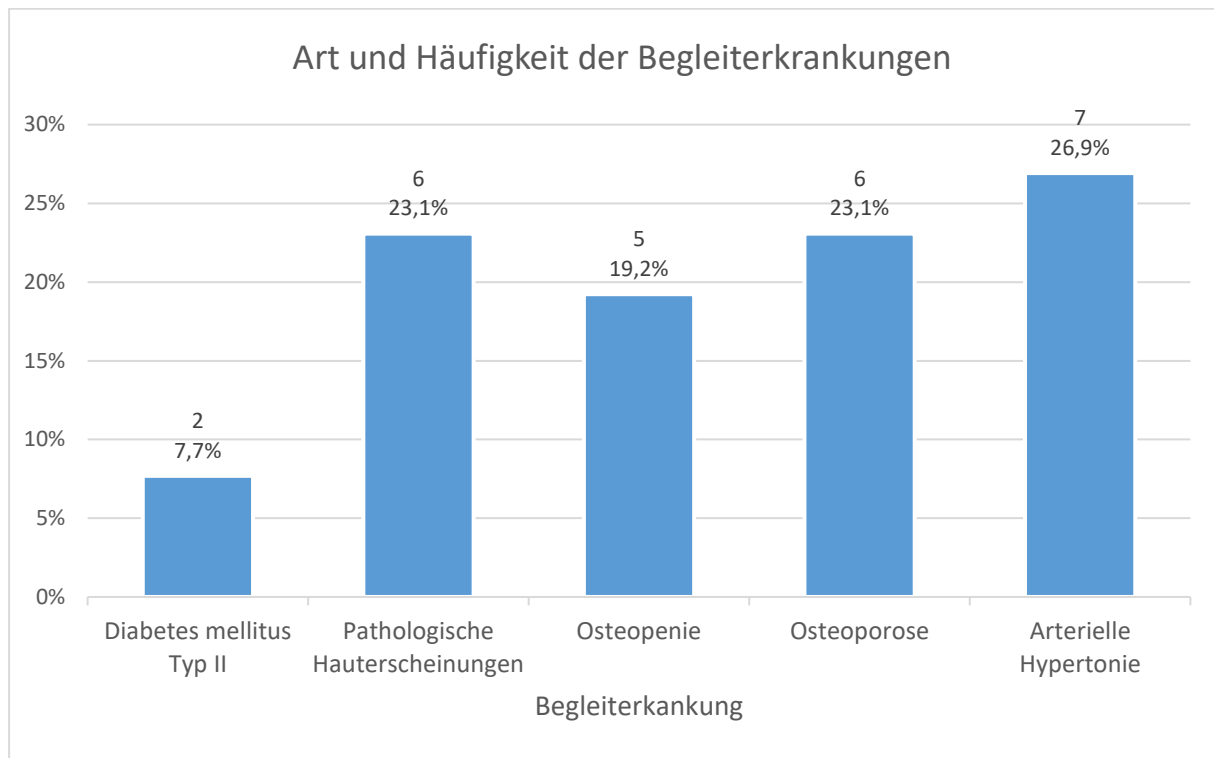


Abbildung 33: Art und Häufigkeit steroidassoziierter Begleiterkrankungen im Verlauf (n = 26)

3.3.4 Medikation im Verlauf

Alle Patienten der Gesamtstichprobe (n = 58) wurden zu Behandlungsbeginn mit Prednisolon therapiert. 20 Patienten (34,5%) erhielten im Verlauf DMARDs, davon 19 MTX (Abbildung 36).

3.3.4.1 Medikamenten-Dosierung im Verlauf

Die Verläufe der durchschnittlichen Prednisolon-Tagesdosis sowie der kumulativen Prednisolon-Dosis sind in Abbildung 34 und 35 erfasst.

3.3.4.1.1 Prednisolon-Dosis im Verlauf

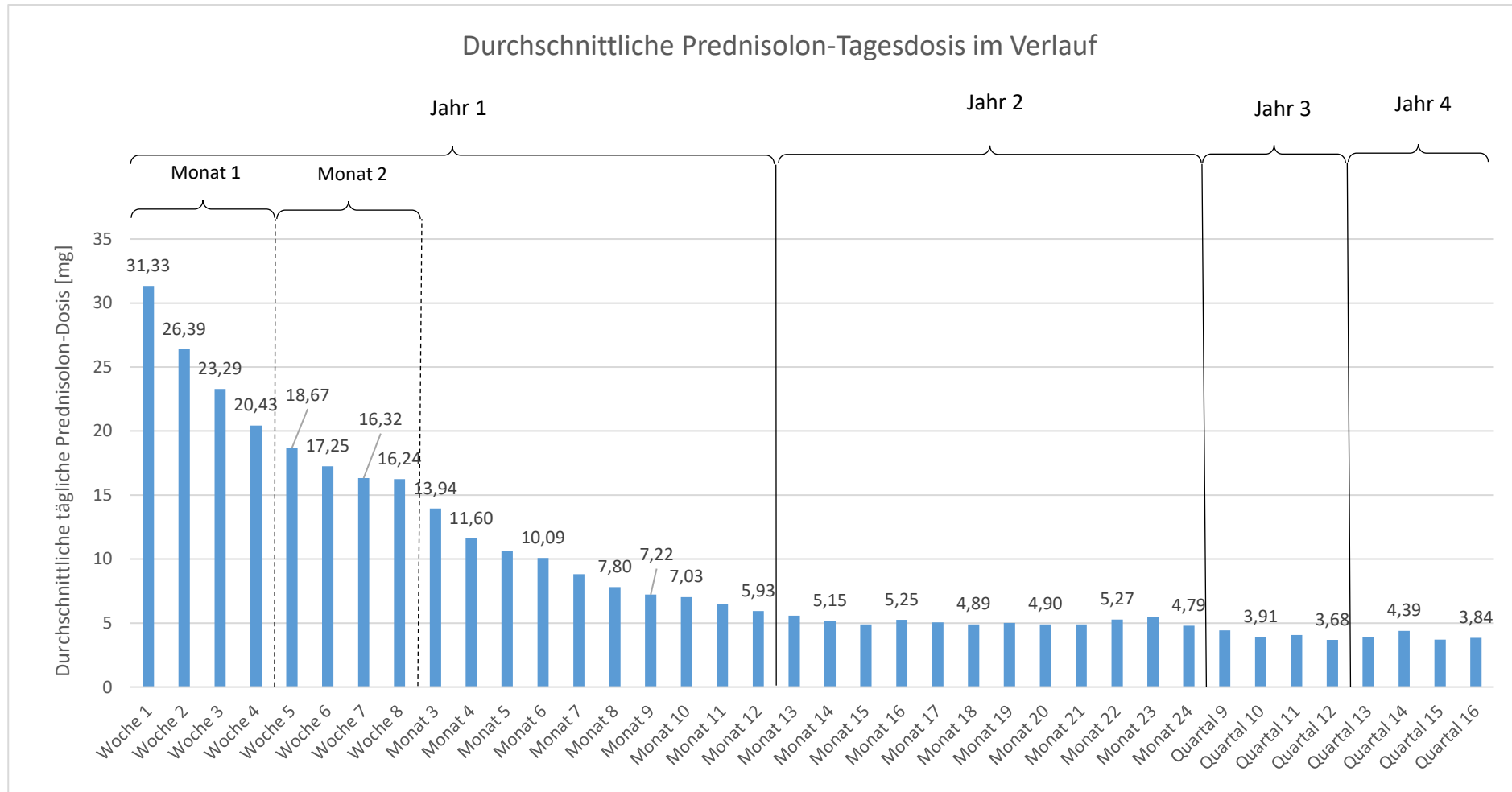


Abbildung 34: Durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis im Verlauf (Gesamtstichprobe $n = 58$)

3.3.4.1.2 Prednisolon-Kumulativdosis im Verlauf

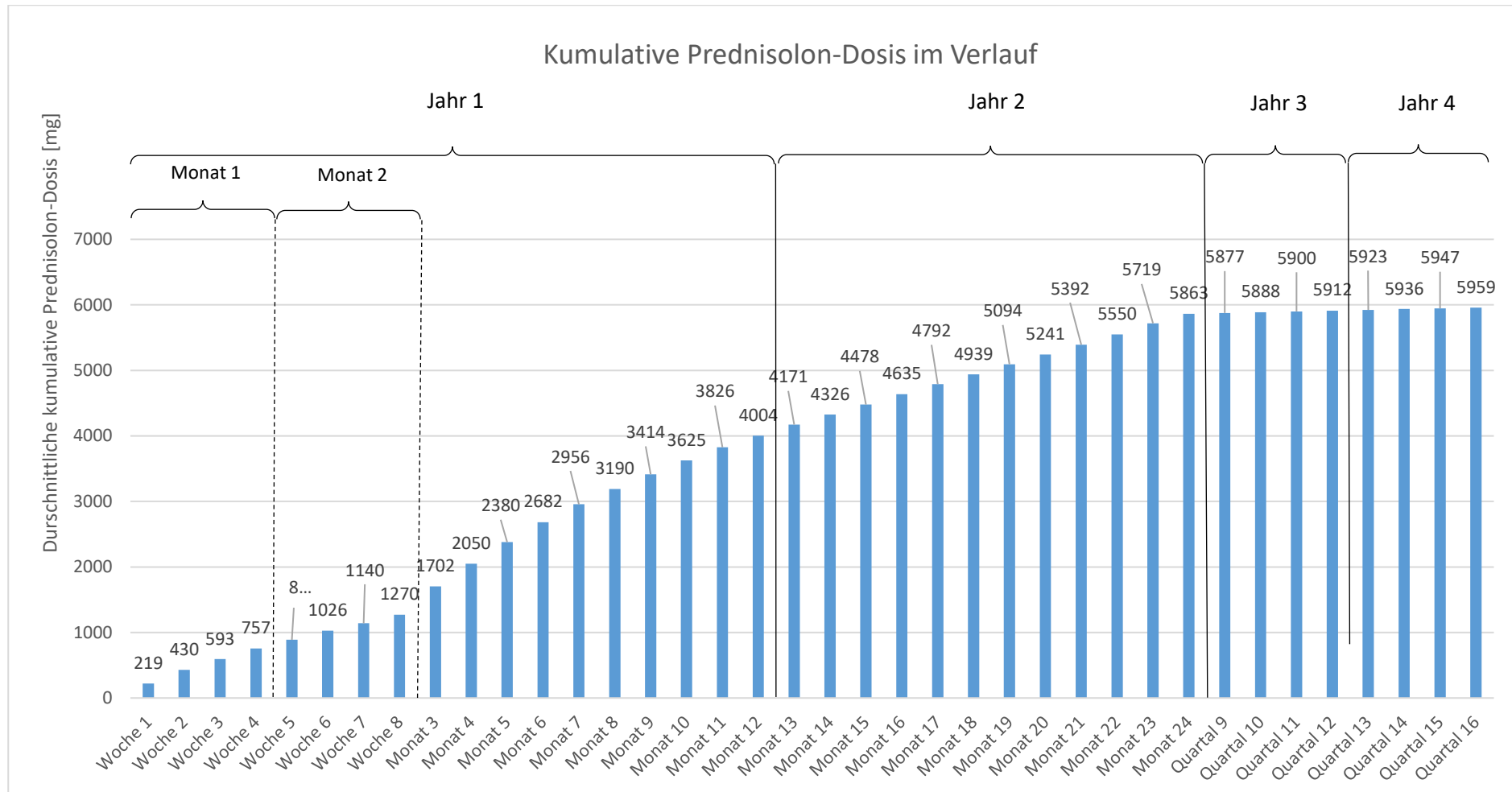


Abbildung 35: Durchschnittliche kumulative Prednisolon-Dosis im Verlauf (Gesamtstichprobe $n = 58$)

3.3.4.2 Zusatzmedikation (DMARDs)

3.3.4.2.1 Art und Häufigkeit der DMARD-Einnahme

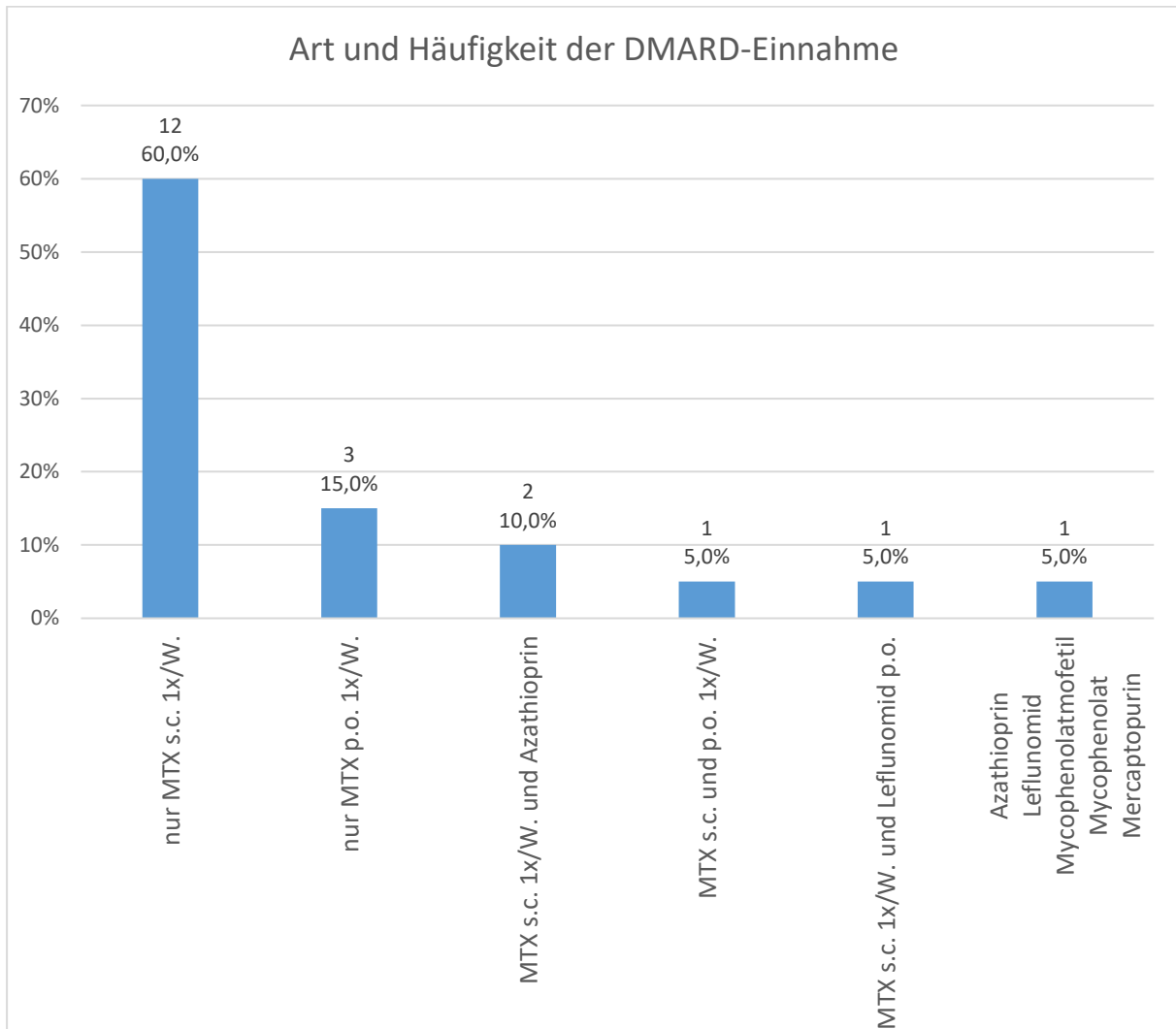


Abbildung 36: Art und Häufigkeit der DMARD-Einnahme (n = 20)

16 Patienten (27,6%) wurde im Verlauf des Beobachtungszeitraums als alleiniges DMARD MTX verabreicht. In Abbildung 37 ist der Anteil dieser Patienten unter MTX-Therapie im Verlauf dargestellt.

3.3.4.2.2 Patientenanteil unter MTX-Therapie

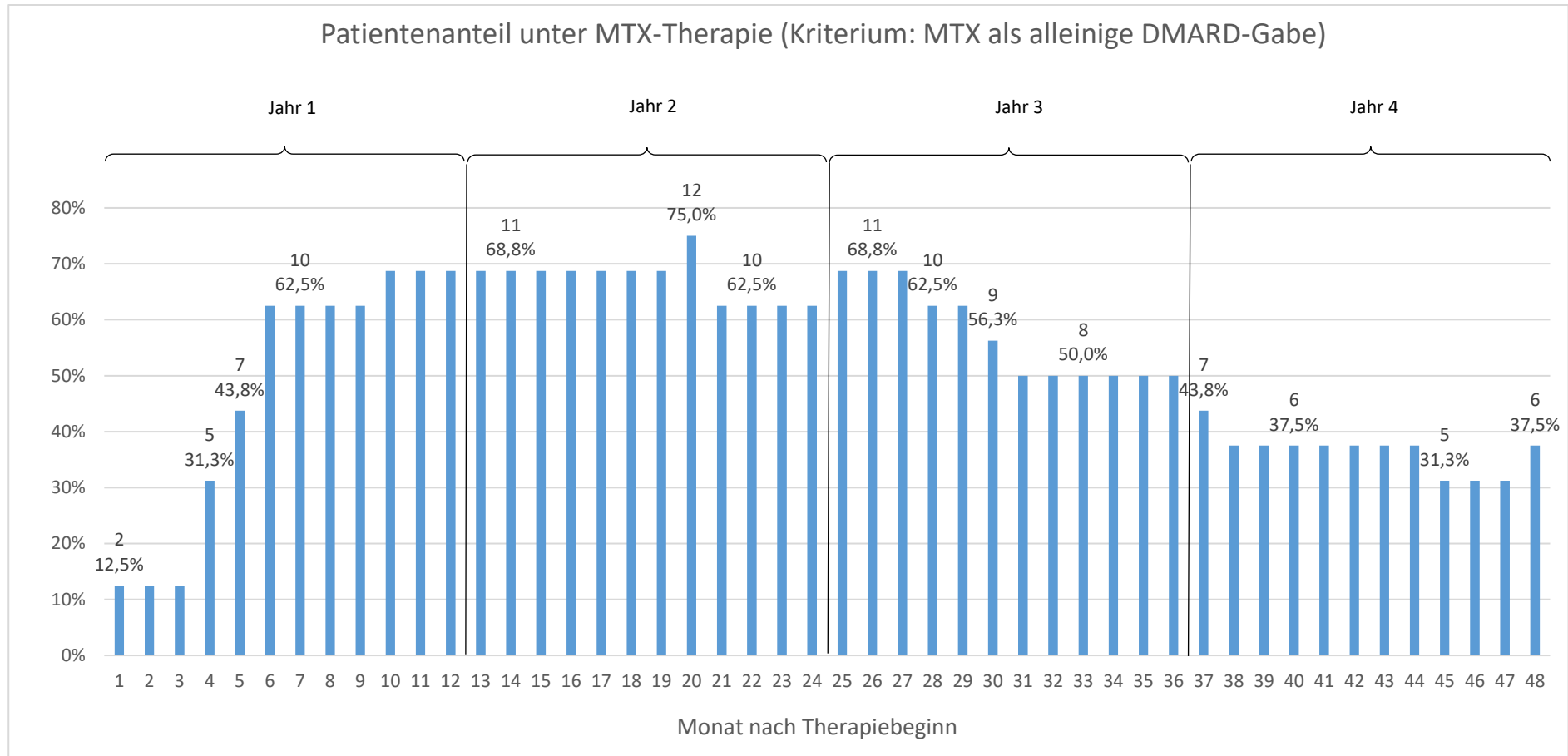


Abbildung 37: Patientenanteil unter MTX-Therapie (Kriterium: MTX als alleinige DMARD-Gabe, n = 16)

3.3.4.3 Medikamentenfreiheit

3.3.4.3.1 Medikamentenfreiheit (Gesamtstichprobe)

1) Medikamentenfreiheit 4 Jahre nach Therapiebeginn

Vier Jahre nach Therapiebeginn waren 29 Patienten (50%) der Gesamtstichprobe völlig frei von medikamentöser Immunsuppression. Davon nahmen 25 Patienten (43,9%) im gesamten Beobachtungszeitraum ausschließlich Prednisolon ein, 4 Patienten (6,9%) Prednisolon und DMARDs (Abbildung 38).

Die mittlere Therapiedauer der 29 Patienten, welche die immunsuppressive Medikation innerhalb von 4 Jahren absetzen konnten, betrug 23,38 Monate.

Von den 29 Patienten, die 4 Jahre nach Therapiebeginn noch unter Pharmakotherapie standen, nahmen 16 (27,6%) im Vorfeld sowohl Prednisolon als auch ein DMARD ein. 7 Patienten (12,1%) konnten nach 4 Jahren keines der beiden Medikamente absetzen, 4 Patienten (6,9%) nahmen nach 4 Jahren nur noch das DMARD ein, 5 (8,6%) nur noch Prednisolon. 13 Patienten (22,4%) nahmen ausschließlich Prednisolon ein und konnten dieses auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 4 Jahren nicht absetzen.

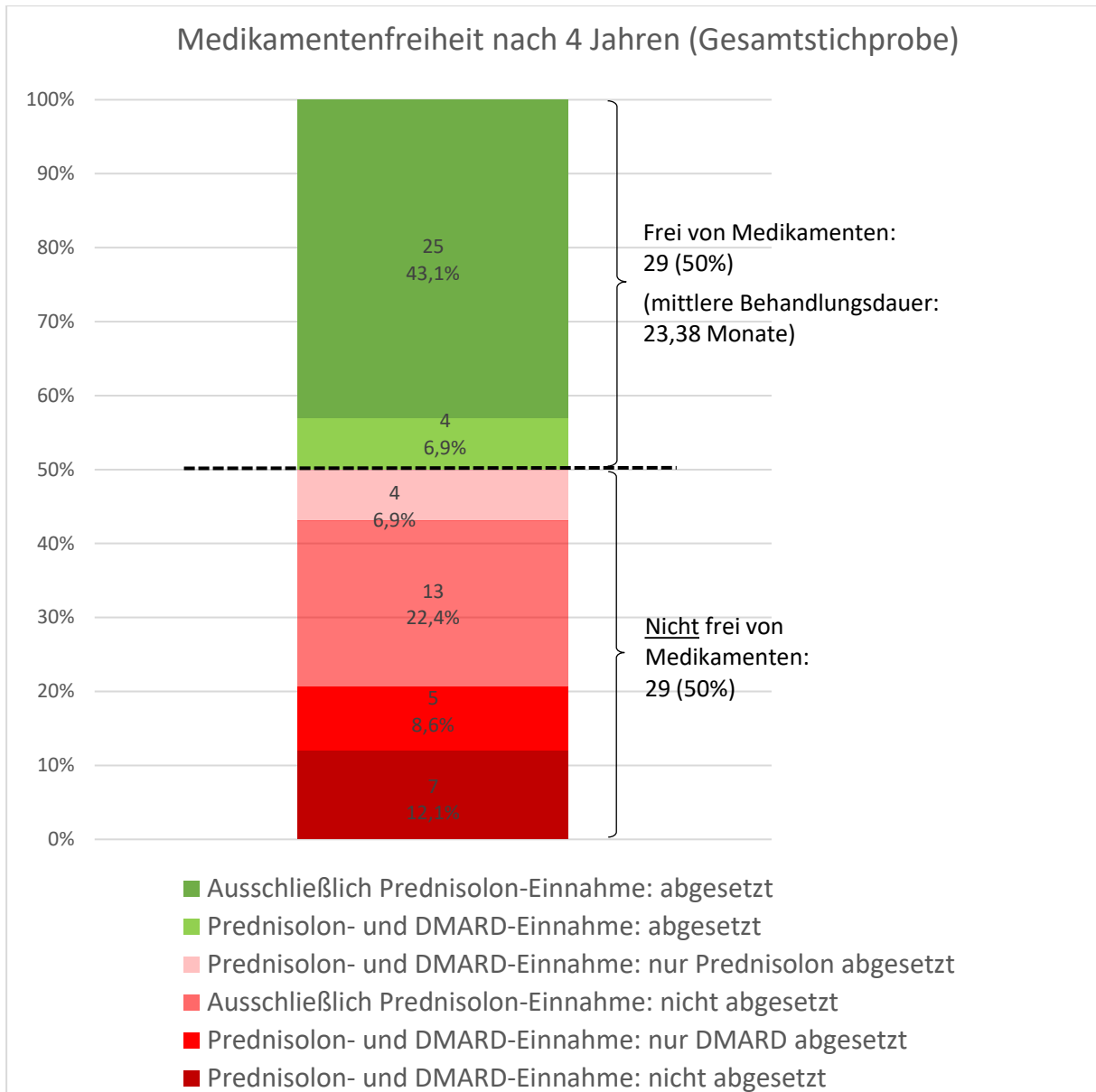
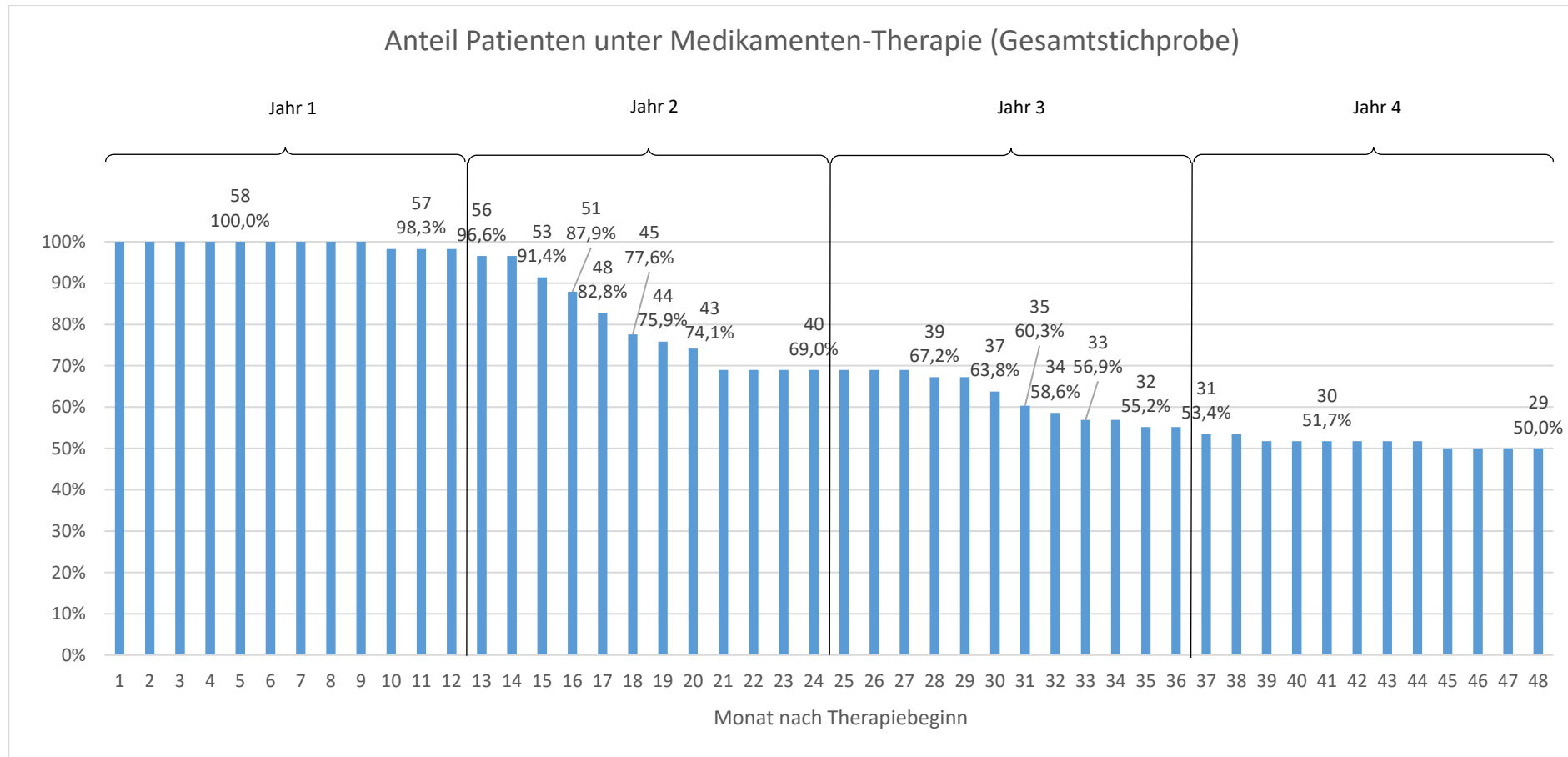


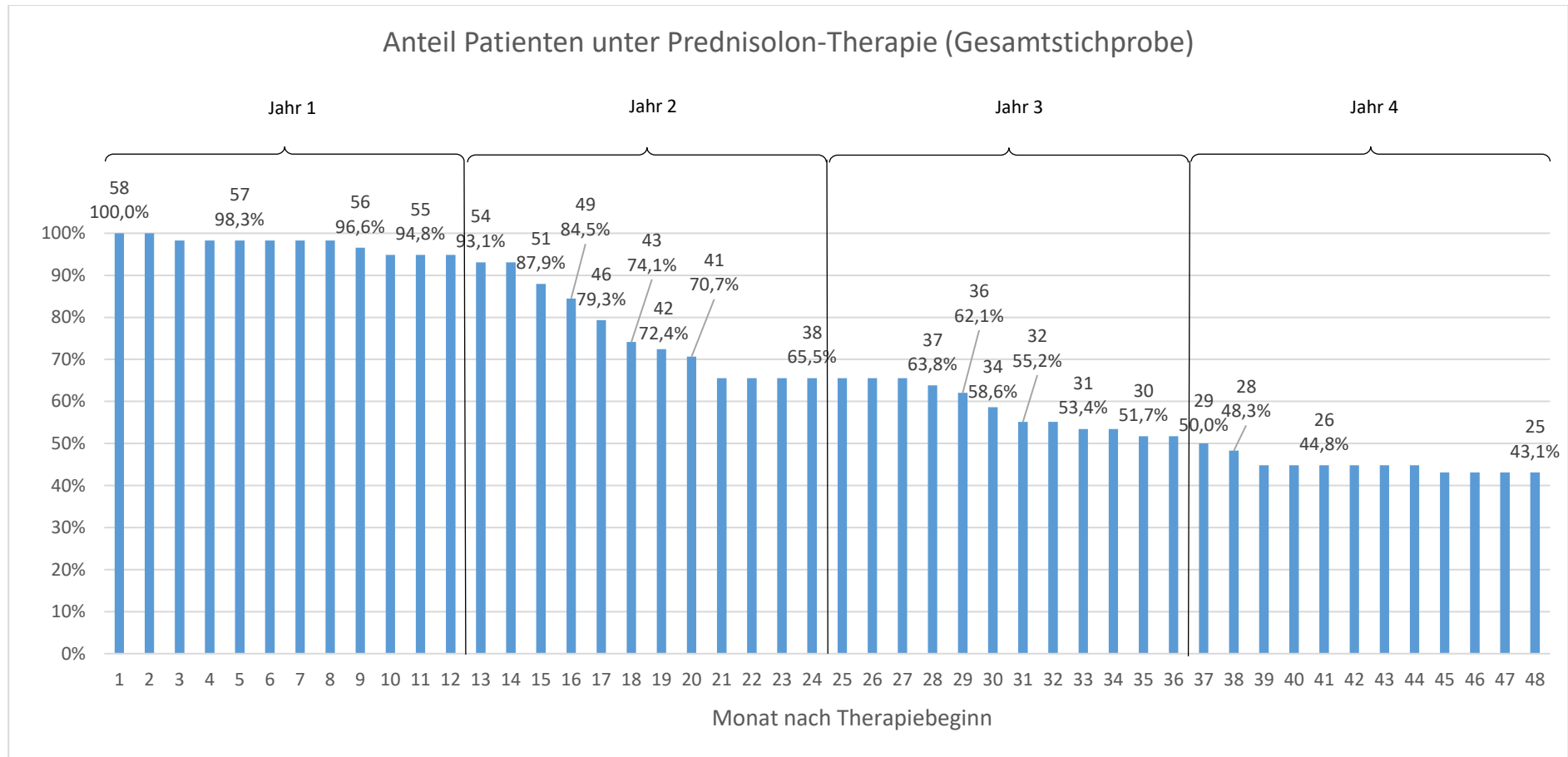
Abbildung 38: Medikamentenfreiheit in der Gesamtstichprobe ($n = 58$) nach Ende des Beobachtungszeitraums (4 Jahre)

Den Gesamtverlauf der medikamentösen Immunsuppressionstherapie in der Gesamtstichprobe geben Abbildung 39 und 40 wieder. Die Zusammenschau der Daten zeigt, dass nach einem Jahr ein Patient (1,7%) medikamentenfrei war, nach 2 Jahren 18 Patienten (31%), nach 3 Jahren 26 (44,8%) und nach 4 Jahren 29 Patienten (50%).

2) Medikamentenfreiheit im Verlauf (Prednisolon und/oder DMARD)

Abbildung 39: Anteil der Patienten unter Medikamenten-Therapie im Verlauf (Gesamtstichprobe $n = 58$)

3) Prednisolon-Freiheit im Verlauf

Abbildung 40: Anteil der Patienten unter Prednisolon-Therapie im Verlauf (Gesamtstichprobe $n = 58$)

3.3.4.3.2 Medikamentenfreiheit (Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“)

1) Medikamentenfreiheit 4 Jahre nach Therapiebeginn

In der Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“ (n = 40) waren 4 Jahre nach Therapiebeginn 24 Patienten (60%) völlig frei von medikamentöser Immunsuppression. Davon nahmen 20 Patienten (50%) im gesamten Beobachtungszeitraum nur Prednisolon ein, 4 Patienten (10%) Prednisolon und ein DMARD.

Die mittlere Therapiedauer der 24 Patienten, welche die immunsuppressive Medikation innerhalb von 4 Jahren absetzen konnten, betrug 22,21 Monate.

Von den 16 Patienten, die 4 Jahre nach Therapiebeginn noch unter medikamentöser Behandlung standen, nahmen 7 im Vorfeld sowohl Prednisolon als auch ein DMARD ein. 4 Patienten konnten nach 4 Jahren keines der beiden Medikamente absetzen, 1 Patient nahm nach 4 Jahren nur noch ein DMARD ein, 2 nur noch Prednisolon. 9 Patienten (22,5%) nahmen ausschließlich Prednisolon ein und konnten dieses auch bis zum Ende nicht absetzen (Abbildung 41).

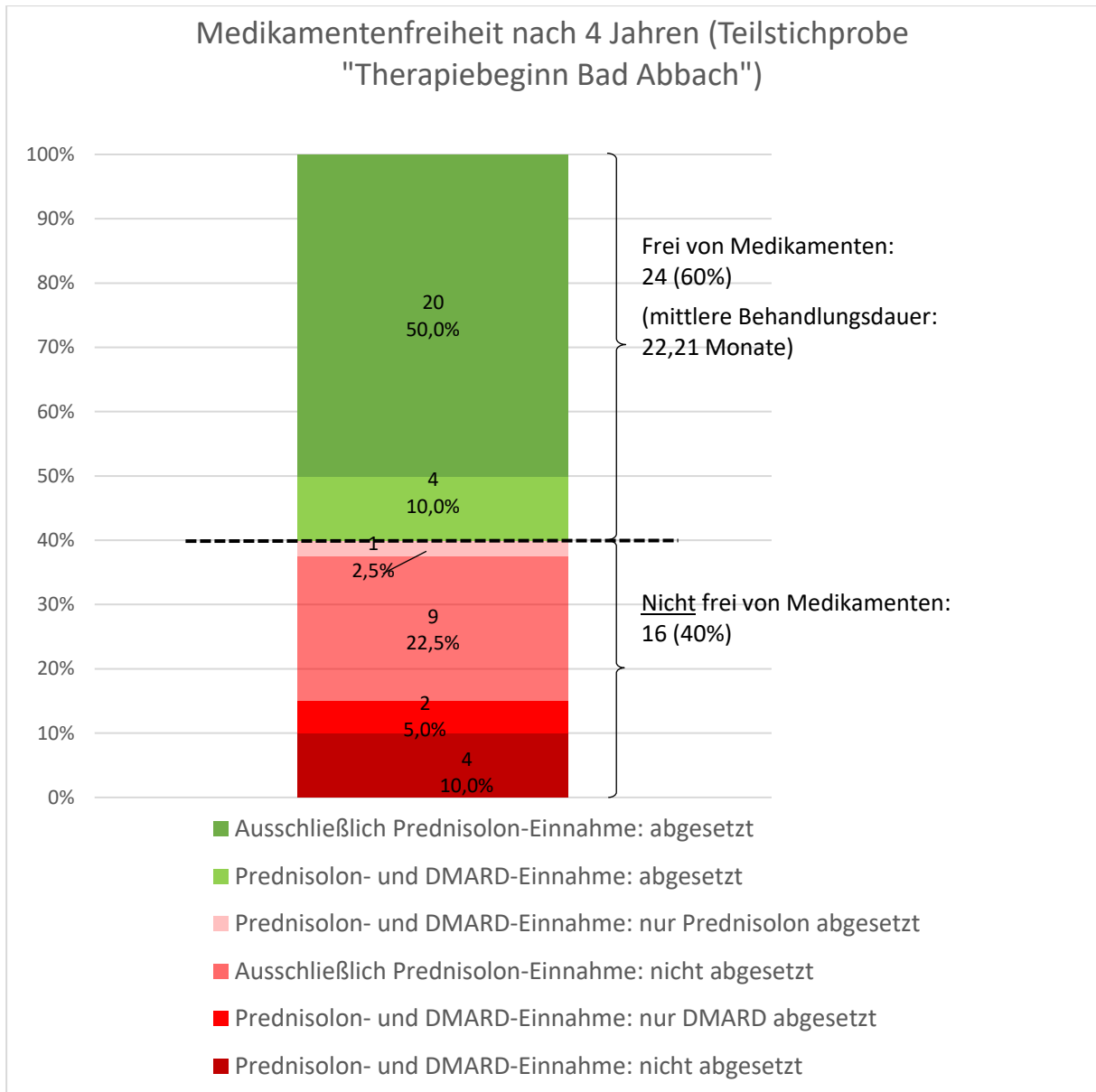


Abbildung 41: Medikamentenfreiheit in der Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“ (n = 40) nach Ende des Beobachtungszeitraums (4 Jahre)

In der Teilstichprobe „Therapiebeginn Bad Abbach“ (n = 40) waren nach einem Jahr ein Patient (2,5%) völlig medikamentenfrei, nach 2 Jahren 17 Patienten (42,5%), nach 3 Jahren 21 (52,5%), nach 4 Jahren 24 Patienten (60%, Abbildung 42).

2) Medikamentenfreiheit im Verlauf (Prednisolon + DMARDs)

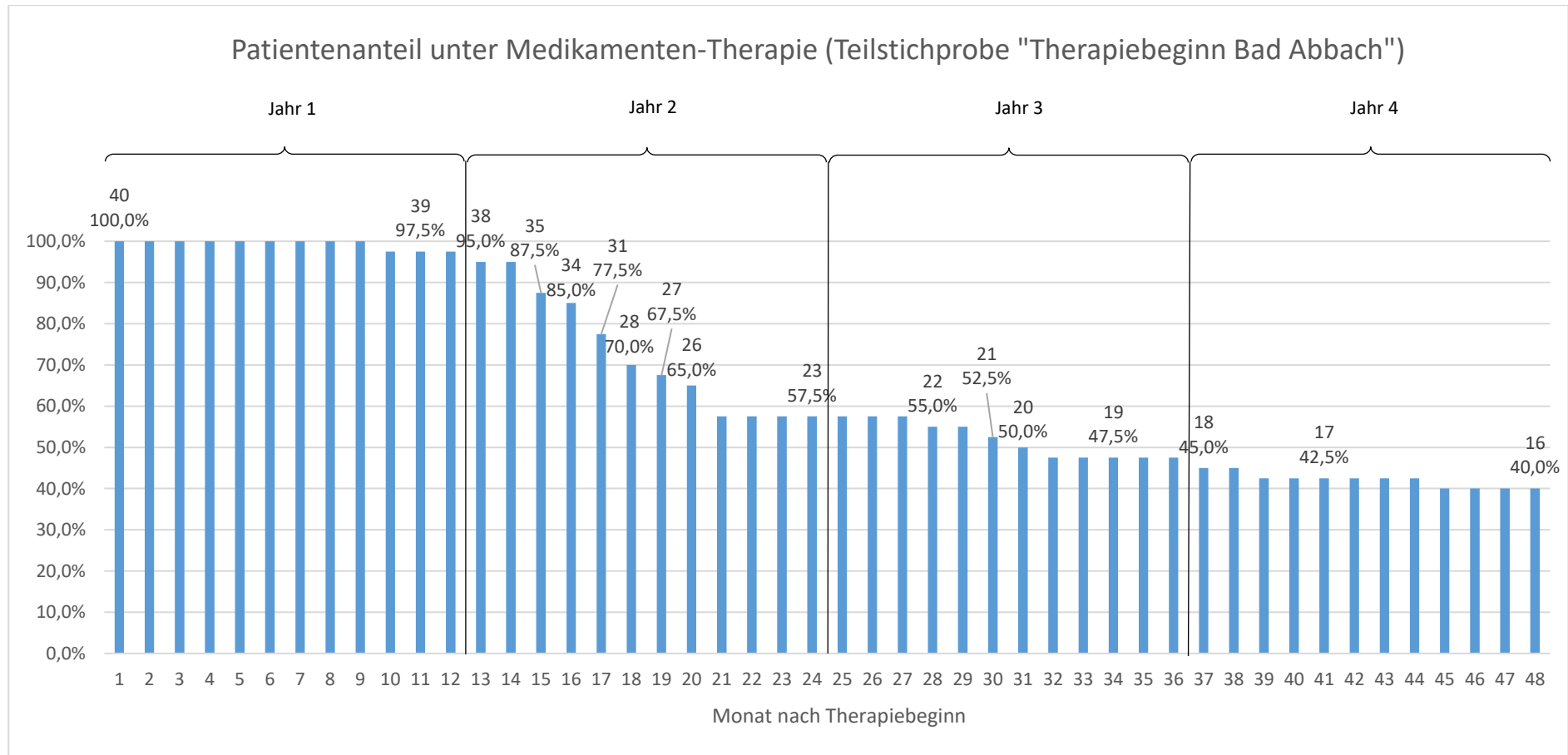


Abbildung 42: Anteil der Patienten unter Medikamenten-Therapie im Verlauf (Teilstichprobe „Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach“, n = 40)

3) Prednisolon-Freiheit im Verlauf

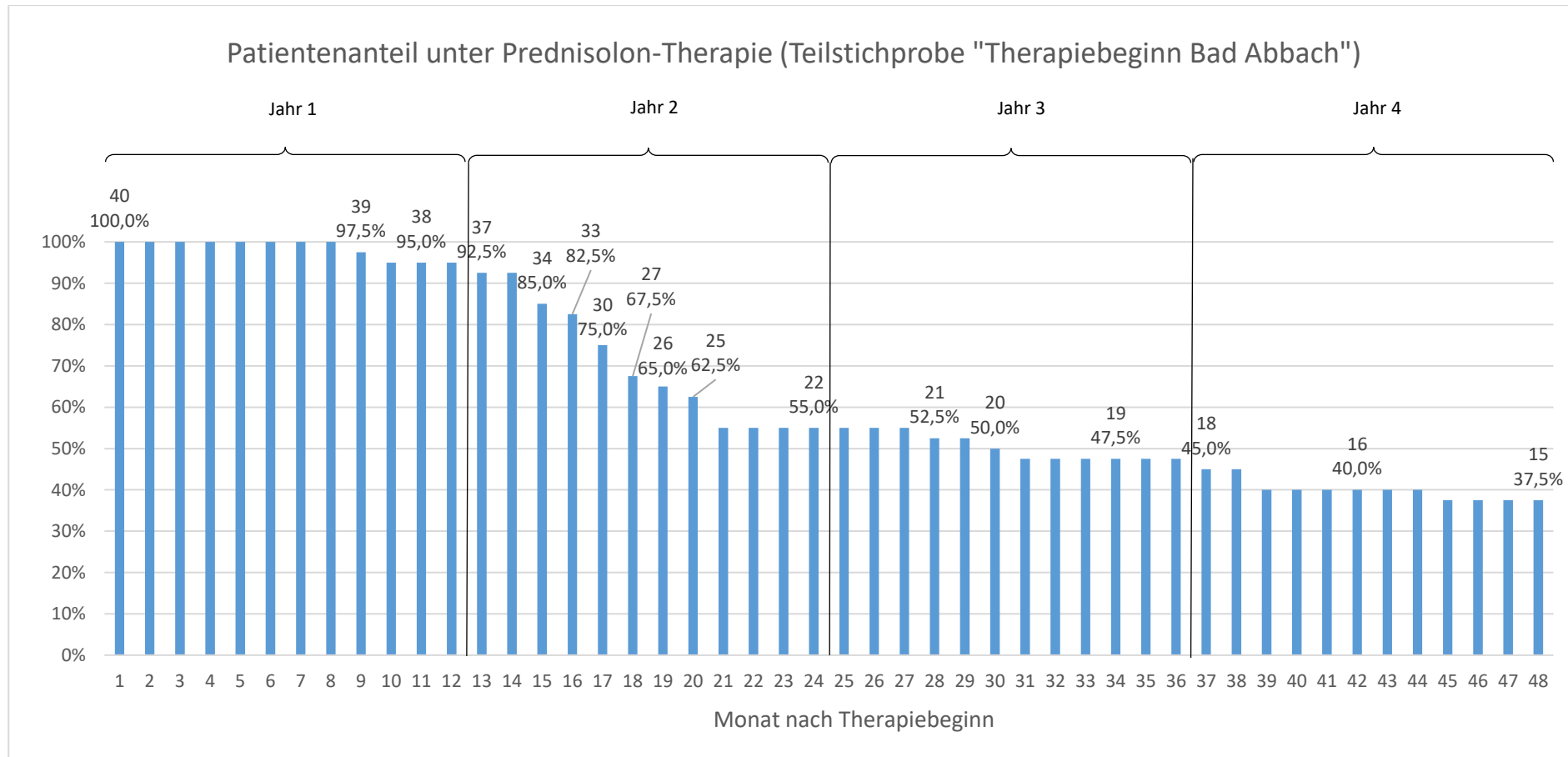


Abbildung 43: Anteil der Patienten unter Prednisolon-Therapie im Verlauf (Teilstichprobe „Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach“, n = 40)

3.3.5 Rezidive

Die Prednisolon-Tagesdosierung wurde im Behandlungsverlauf bei allen Patienten sukzessive verringert. Allerdings kam es vielfach zu Rezidiven. Als Rezidiv wurde vorliegend eine Prednisolon-Dosiserhöhung definiert, die infolge einer Intensivierung der Krankheitsaktivität (Wiederauftreten vermehrter Beschwerden, erhöhter Entzündungswerte oder beides) erforderlich geworden war.

3.3.5.1 Anteil der Patienten pro Rezidivhäufigkeit

Insgesamt kam es bei 41 Patienten (71%) zu Rezidiven. Bei 19 Patienten (33%) musste die Medikation einmal, bei 11 Patienten (19%) zweimal und bei weiteren 11 Patienten (19%) dreimal oder öfter erhöht werden (Abbildung 44).

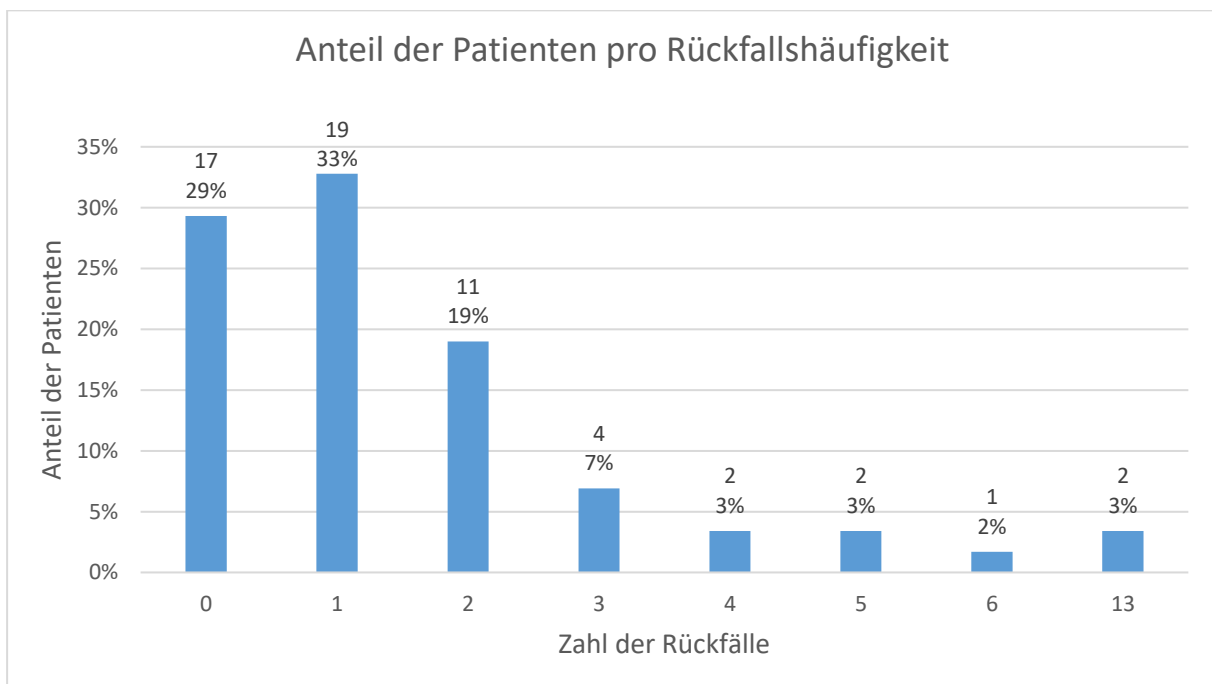


Abbildung 44: Anteil der Patienten pro Rezidivhäufigkeit (n = 58)

3.3.5.2 Rezidivursachen und -häufigkeit

In der Gesamtstichprobe musste die Steroiddosis somit 103-mal erhöht werden. In 57,3% der Fälle war die Ursache hierfür das Wiederauftreten vermehrter Beschwerden (Abbildung 45).

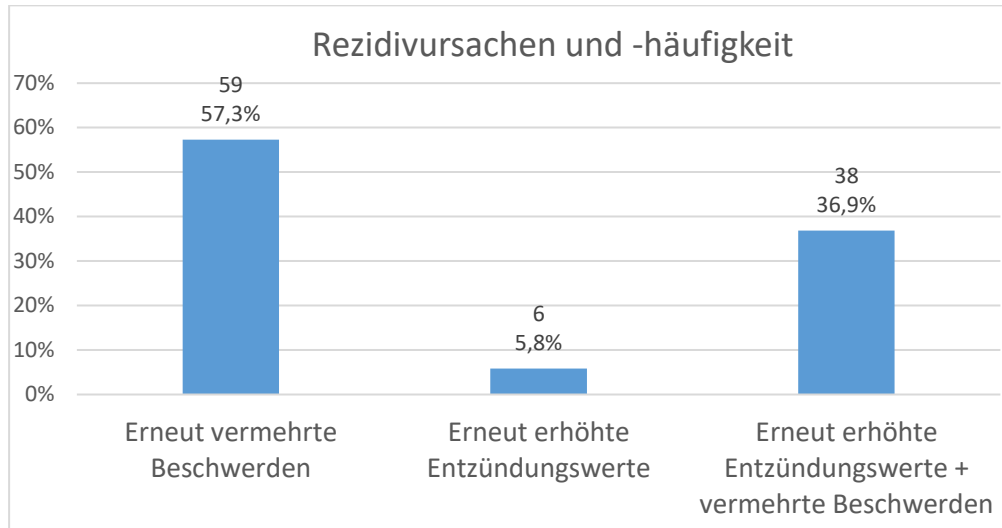


Abbildung 45: Rezidivursachen und -häufigkeit (Gesamtzahl der Rezidive = 103)

3.3.5.3 Rezidivhäufigkeit im Verlauf

Von den 103 registrierten Rezidiven ereigneten sich die meisten im 1. und 2. Quartal nach ED (Abbildung 46).

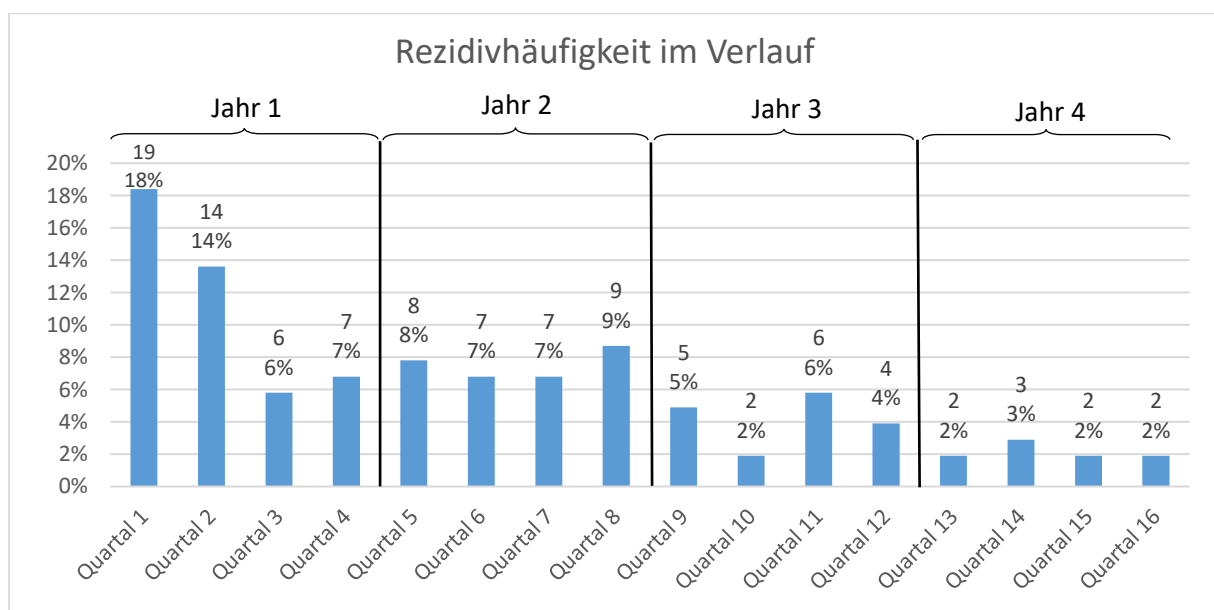


Abbildung 46: Rezidivhäufigkeit im Verlauf (n = 103)

3.3.5.4 Rezidive und Prednisolon-Initialdosis

Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven wiesen im Mittel eine deutlich höhere Prednisolon-Initialdosis auf (43,1 mg) als Patienten ohne (29,7 mg) oder maximal einem Rezidiv (27,1 mg, Abbildung 47).

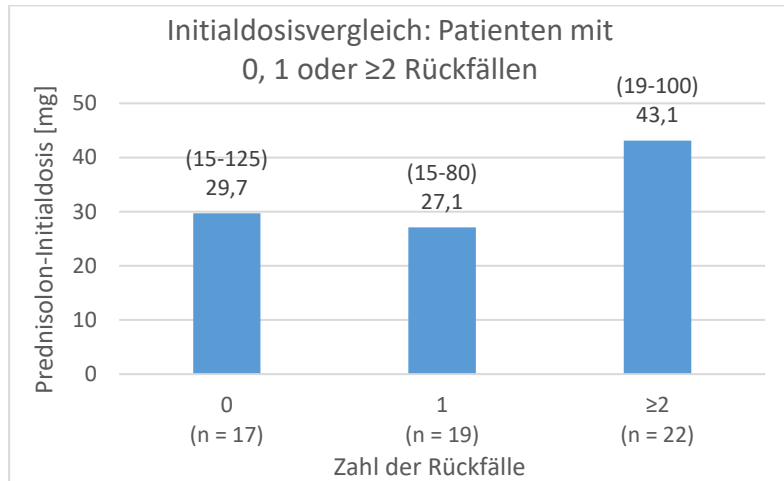


Abbildung 47: Vergleich der Prednisolon-Initialdosen bei Patienten mit keinem, einem und zwei oder mehr Rezidiven

3.3.5.5 Rezidive im Geschlechtervergleich

Männer erlitten im Durchschnitt mit 2,2 Rezidiven pro Patient etwas mehr Rezidive als Frauen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Rezidivhäufigkeit im Geschlechtervergleich

	Frauen	Männer
Patientenzahl (%)	33 (56,9)	25 (43,1)
Anzahl Rezidive (%)	49 (47,6)	55 (53,4)
Mittlere Rezidivhäufigkeit	1,48	2,20

3.3.5.6 Rezidive und Therapiefreiheit nach 4 Jahren

Abbildung 48 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Therapiefreiheit nach 4 Jahren in Abhängigkeit von der Rezidivhäufigkeit. Tabelle 7 gibt die durchschnittlichen Therapiedauern dieser Gruppen wieder.

Patienten mit Rezidiv wiesen im Mittel längere Therapiedauern auf und waren nach 4 Jahren weniger oft frei von Immunsuppressionstherapie.

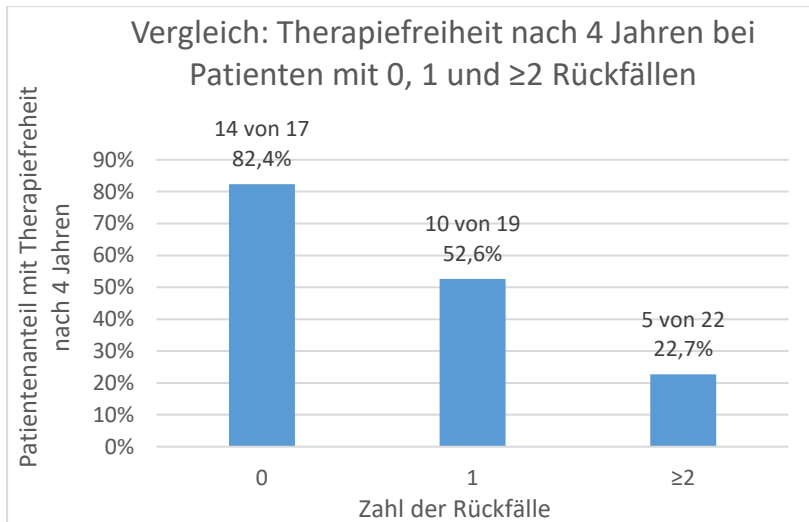


Abbildung 48: Vergleich: Therapiefreiheit nach 4 Jahren zwischen Patienten mit keinem, einem und zwei oder mehr Rezidiven

Tabelle 7: Vergleich: Mittlere Therapiedauer bei Patienten mit keinem, einem und zwei oder mehr Rezidiven

	Zahl der Rezidive		
	0	1	2 oder mehr
Ø-Therapiedauer [Monate]	20,7	23,6	30,4
Ø-Therapiedauer [Jahre]	1,73	1,97	2,53

3.4 Ergebnisse der statistischen Signifikanztests

Folgende Fragen wurden überprüft:

1. Finden sich signifikante Parameterdifferenzen zwischen Patienten, die nach 2 Jahren frei und Patienten, die nach 2 Jahren nicht frei von Immunsuppressionstherapie waren? (Tabelle 8 – 10, Seite 62ff)
2. Finden sich signifikante Parameterdifferenzen zwischen Patienten, die nach 3 Jahren frei und Patienten, die nach 3 Jahren nicht frei von Immunsuppressionstherapie waren? (Tabelle 11 – 13, Seite 65ff)
3. War die Prednisolon-Initialdosis bei Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach signifikant höher als bei Patienten mit externem Therapiebeginn? (Tabelle 14, Seite 68)
4. Konnten Patienten mit Therapiebeginn im Klinikum Bad Abbach die Medikation signifikant öfter nach 2 bzw. 3 Jahren beenden als Patienten mit externem Therapiebeginn? (Tabelle 15, Seite 68)

5. War die Prednisolon-Initialdosis bei Patienten ohne oder maximal einem Rezidiv signifikant niedriger als bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven? (Tabelle 17, Seite 69)
6. Lassen sich Rezidive durch erhöhte CRP- und/oder BSG-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf prognostizieren? (Tabelle 18, Seite 70)
7. Sind die unterschiedlichen Rezidivhäufigkeiten zwischen Männern und Frauen signifikant? (Tabelle 19, Seite 70)
8. Waren Patienten mit Rezidiv signifikant weniger nach 2 bzw. 3 Jahren frei von immunsuppressiver Medikation? (Tabelle 20 und 21, Seite 71)
9. Traten bei Patienten mit DMARD-Einnahme signifikant häufiger Begleiterkrankungen auf? (Tabelle 22, Seite 72)
10. Nahmen Patienten mit Rezidiv signifikant häufiger DMARDs ein? (Tabelle 23, Seite 72)
11. Waren Patienten, die im Behandlungsverlauf ein DMARD einnahmen, nach 2 oder 3 Jahren signifikant seltener frei von Immunsuppression? (Tabelle 24 und 25, Seite 72)

3.4.1 Relevanz der erfassten Parameter für die Prognose der Behandlungsdauer

Bei Patienten mit Immunsuppressions-Freiheit nach 2 Jahren ergaben sich im Vergleich zu Patienten ohne Medikamentenfreiheit folgende signifikante Differenzen:

- Geringere Prednisolon-Initialdosis
- Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED
- Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit in Woche 4 nach ED
- Geringere Krankheitsaktivität in Woche 4 nach ED
- Geringere Müdigkeit in Woche 4 nach ED
- Häufigerer Behandlungsbeginn in Bad Abbach
- Weniger DMARD-Einnahme
- Geringere Häufigkeit von mehr als einem Rezidiv.

Bei Patienten mit Immunsuppressions-Freiheit nach 3 Jahren ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:

- Geringere BSG in Woche 4 nach ED

- Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED
- Geringe Ausprägung der Morgensteifigkeit in Woche 4 nach ED
- Mehr männliche Patienten
- Weniger DMARD-Einnahme
- Geringere Häufigkeit von mehr als einem Rezidiv.

Folgende Unterschiede erwiesen sich sowohl bei Patienten mit Immunsuppressionsfreiheit nach 2 als auch nach 3 Jahren als signifikant:

- Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED
- Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit in Woche 4 nach ED
- Weniger DMARD-Einnahme
- Geringere Häufigkeit von mehr als einem Rezidiv.

Die exakten Daten zu den oben genannten Befunden sind den folgenden Tabelle 8 – 25 entnehmbar (signifikante Differenzen rot hervorgehoben).

3.4.1.1 Parameterunterschiede in den Teilstichproben mit/ohne Therapiefreiheit nach 2 Jahren

Tabelle 8: Mittelwertsvergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ (t-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten		Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren				Signifikanz p
Parameter	n (%)	Frei n (%)	Nicht frei n (%)	Frei \bar{x}	Nicht frei \bar{x}	
Alter	58 (100)	18 (31,0)	40 (69,0)	64,89	65,30	0,877
Beschwerdedauer vor ED [Wochen]	55 (94,8)	18 (32,7)	37 (67,3)	12,06	8,00	0,134
BSG-Wert bei ED [mm/h]	46 (79,3)	17 (37,0)	29 (63,0)	53,18	63,86	0,172
BSG-Wert in Woche 4 nach ED [mm/h]	53 (91,4)	17 (32,1)	36 (67,9)	20,04	25,85	0,139
CRP-Wert bei ED [mg/l]	48 (82,8)	17 (35,4)	31 (64,6)	46,41	68,77	0,060
CRP-Wert in Woche 4 nach ED [mg/l]	54 (93,1)	18 (33,3)	36 (66,7)	15,79	18,06	0,699
Prednisolon-Initialdosis [mg]	58 (100)	18 (31,0)	40 (69,0)	21,39	39,60	0,008

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert

Tabelle 9: Vergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ (Mann-Whitney-U-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten		Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren				Signifikanz p
Parameter	n (%)	Frei n (%)	Nicht frei n (%)	Frei \tilde{x}	Nicht frei \tilde{x}	
Morgensteifigkeit: Dauer bei ED [min]	33 (56,9)	17 (51,5)	16 (48,5)	60	90	0,416
Morgensteifigkeit: Dauer in Woche 4 nach ED [VAS]	36 (62,1)	16 (44,4)	20 (55,6)	33,91	54,99	0,065
Morgensteifigkeit: Ausprägung bei ED [VAS]	32 (55,2)	17 (53,1)	15 (46,9)	8	10	0,004
Morgensteifigkeit: Ausprägung in Woche 4 nach ED [VAS]	36 (62,1)	16 (44,4)	20 (55,6)	4,33	7,40	0,026
Schmerzstärke bei ED [VAS]	37 (63,8)	17 (45,9)	20 (54,1)	8	9	0,469
Schmerzstärke in Woche 4 nach ED [VAS]	41 (70,7)	17 (41,5)	24 (58,5)	4,66	5,26	0,244
Krankheitsaktivität bei ED	33 (56,9)	15 (45,5)	18 (54,5)	7	10	0,054
Krankheitsaktivität in Woche 4 nach ED [VAS]	40 (69,0)	17 (41,5)	23 (57,5)	4,43	6,25	0,026
Müdigkeit bei ED [VAS]	29 (50)	15 (51,7)	14 (48,3)	5	5,5	0,780
Müdigkeit in Woche 4 nach ED [VAS]	38 (65,5)	17 (44,7)	21 (55,3)	1,25	3	0,025

\tilde{x} = Median

Tabelle 10: Vergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren“ (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten				Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 2 Jahren		Signifikanz
Parameter	n ₁ (%)	Ausprägung	n ₂ (%)	Frei n (%) *	Nicht frei n (%) *	p
Geschlecht	58 (100)	Männlich	25 (43,1)	8 (32,0)	17 (68,0)	0,890
		Weiblich	33 (56,9)	10 (30,3)	23 (69,7)	
Krankheitsbeginn akut/schleichend	55 (94,8)	Akut	7 (12,7)	2 (28,6)	5 (71,4)	1,000
		Schleichend	48 (87,3)	16 (33,3)	32 (66,7)	
Betroffenheit Schulter	53 (91,4)	Keine	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)	0,488
		Einseitig	3 (5,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	
		Beidseitig	49 (92,5)	15 (30,6)	34 (69,4)	
Betroffenheit Becken	51 (87,9)	Keine	6 (11,8)	2 (33,3)	4 (66,7)	1,000
		Einseitig	1 (2,0)	0 (0)	1 (100)	
		Beidseitig	44 (86,3)	15 (34,1)	29 (65,9)	
Betroffenheit Handgelenk	50 (86,2)	Keine	38 (76,0)	13 (34,2)	25 (65,8)	1,000
		Einseitig	4 (8,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	
		Beidseitig	8 (16,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	
Vereinbarkeit Sonografiebefund/PMR	41 (70,7)	Schlecht	6 (14,6)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,904
		Vereinbar	9 (22,0)	4 (44,4)	5 (55,6)	
		Gut	26 (63,4)	10 (38,5)	16 (61,5)	
Rheumafaktor	42 (72,4)	Normal	39 (92,9)	16 (41,0)	23 (59,0)	0,567
		Erhöht	3 (7,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Anti-MCV-Ak	37 (63,8)	Normal	36 (97,3)	15 (41,7)	21 (58,3)	1,000
		Erhöht	1 (2,7)	0 (0)	1 (100)	
ANA	43 (74,1)	Normal	38 (88,4)	17 (44,7)	21 (55,3)	0,380
		Erhöht	5 (11,6)	1 (20,0)	4 (80,0)	
DMARD-Einnahme	58 (100)	Ja	20 (34,5)	1 (5,0)	19 (95,0)	0,002
		Nein	38 (65,5)	17 (44,7)	21 (55,3)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n₂.

3.4.1.2 Parameterunterschiede in den Teilstichproben mit/ohne Therapiefreiheit nach 3 Jahren

Tabelle 11: Mittelwertsvergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ (t-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten		Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren				Signifikanz p
Parameter	n (%)	Frei n (%)	Nicht frei n (%)	Frei \bar{x}	Nicht frei \bar{x}	
Alter	58 (100)	26 (44,8)	32 (55,2)	63,92	66,19	0,346
Beschwerdedauer vor ED [Wochen]	55 (94,8)	26 (47,3)	29 (52,7)	9,85	8,86	0,687
BSG-Wert bei ED [mm/h]	46 (79,3)	22 (47,8)	24 (52,2)	53,82	65,50	0,112
BSG-Wert in Woche 4 nach ED [mm/h]	53 (91,4)	24 (45,3)	29 (54,7)	19,25	27,91	0,031
CRP-Wert bei ED [mg/l]	48 (82,8)	23 (47,9)	25 (52,1)	52,26	68,76	0,145
CRP-Wert in Woche 4 nach ED [mg/l]	54 (93,1)	26 (48,1)	28 (51,9)	13,64	20,75	0,274
Prednisolon-Initialdosis [mg]	58 (100)	26 (44,8)	32 (55,2)	27,88	38,88	0,086

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert

Tabelle 12: Vergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ (Mann-Whitney-U-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten		Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren				Signifikanz
Parameter	n (%)	Frei n (%)	Nicht frei n (%)	Frei \tilde{x}	Nicht frei \tilde{x}	p
Morgensteifigkeit: Dauer bei ED [min]	33 (56,9)	19 (57,6)	14 (42,4)	60	75	0,708
Morgensteifigkeit: Dauer in Woche 4 nach ED	36 (62,1)	22 (61,1)	14 (38,9)	40,57	52,44	0,217
Morgensteifigkeit: Ausprägung bei ED [VAS]	32 (55,2)	19 (59,4)	13 (40,6)	8	9	0,041
Morgensteifigkeit: Ausprägung in Woche 4 nach ED	36 (62,1)	22 (61,1)	14 (38,9)	4,33	7,50	0,009
Schmerzstärke bei ED [VAS]	37 (63,8)	19 (51,4)	18 (48,6)	8	8,5	1
Schmerzstärke in Woche 4 nach ED	41 (70,7)	23 (56,1)	18 (43,9)	4,66	5,38	0,318
Krankheitsaktivität bei ED [VAS]	33 (56,9)	17 (51,5)	16 (48,5)	8	10	0,128
Krankheitsaktivität in Woche 4 nach ED	40 (69,0)	23 (57,5)	17 (42,5)	4,66	6,18	0,151
Müdigkeit bei ED [VAS]	29 (50)	17 (58,6)	12 (41,4)	5	6	0,572
Müdigkeit in Woche 4 nach ED	38 (65,5)	23 (60,5)	15 (39,5)	2,42	2,92	0,250

\tilde{x} = Median

Tabelle 13: Vergleich der Teilstichproben „Frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ und „Nicht frei von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren“ (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

Vorliegende Daten				Freiheit von Immunsuppressionstherapie nach 3 Jahren		Signifikanz
Parameter	n (%)	Ausprägung	n (%)	Frei * n (%)	Nicht frei * n (%)	p
Geschlecht	58 (100)	Männlich	25 (43,1)	15 (60,0)	10 (40,0)	0,043
		Weiblich	33 (56,9)	11 (33,3)	22 (33,3)	
Krankheitsbeginn akut/schleichend	55 (94,8)	Akut	7 (12,7)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,696
		Schleichend	48 (87,3)	22 (45,8)	26 (54,2)	
Betroffenheit Schulter	53 (91,4)	Keine	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)	0,790
		Einseitig	3 (5,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	
		Beidseitig	49 (92,5)	23 (46,9)	26 (53,1)	
Betroffenheit Becken	51 (87,9)	Keine	6 (11,8)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,541
		Einseitig	1 (2,0)	0 (0)	1 (100)	
		Beidseitig	44 (86,3)	23 (52,3)	21 (47,7)	
Betroffenheit Handgelenk	50 (86,2)	Keine	38 (76,0)	19 (50,0)	19 (50,0)	0,786
		Einseitig	4 (8,0)	1 (25,3)	3 (75,0)	
		Beidseitig	8 (16,0)	4 (50,0)	4 (50,0)	
Vereinbarkeit Sonografiebefund/PMR	41 (70,7)	Schlecht	6 (14,6)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,812
		Vereinbar	9 (22,0)	4 (44,4)	5 (55,6)	
		Gut	26 (63,4)	13 (50,0)	13 (50,0)	
Rheumafaktor	42 (72,4)	Normal	39 (92,9)	20 (51,3)	19 (48,7)	1,000
		Erhöht	3 (7,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Anti-MCV-Ak	37 (63,8)	Normal	36 (97,3)	18 (50,0)	18 (50,0)	1,000
		Erhöht	1 (2,7)	0 (0)	1 (100)	
ANA	43 (74,1)	Normal	38 (88,4)	20 (52,6)	18 (47,4)	0,664
		Erhöht	5 (11,6)	2 (40,0)	3 (60,0)	
DMARD-Einnahme	58 (100)	Ja	20 (34,5)	3 (15,0)	17 (85,0)	0,001
		Nein	38 (65,5)	23 (60,5)	15 (39,5)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n₂.

3.4.2 Vergleich: „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“

3.4.2.1 Prednisolon-Initialdosis (Vergleich „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“)

Die Initialdosis bei Therapiebeginn in Bad Abbach (24 mg) erwies sich im Vergleich zu externem Beginn (56,06 mg) als signifikant ($p = 0,000$) niedriger (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Prednisolon-Initialdosis der Gesamtstichprobe sowie der Teilstichproben "Therapiebeginn Bad Abbach" und "Therapiebeginn extern" (t-Test-Ergebnisse)

	Streubereich [mg]	Mittlere Dosis [mg]	Signifikanz p
Gesamtstichprobe	15 – 125	33,95	
Therapiebeginn extern	19 – 125	56,06	0,000
Therapiebeginn Bad Abbach	12 – 50	24	

3.4.2.2 Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren (Vergleich „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“)

Zudem waren Bad Abbach-Patienten nach 2 Jahren signifikant häufiger frei von Immunsuppression (Tabelle 15). Für die Therapiefreiheit nach 3 Jahren konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden (Tabelle 16).

Tabelle 15: Vergleich der Therapiefreiheit nach 2 Jahren zwischen Patienten mit Therapiebeginn Bad Abbach und Therapiebeginn extern (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		Therapiefreiheit nach 2 Jahren			Signifi- kanz p
		n (%)	Frei *	Nicht frei *	
Ort des Therapiebeginns	Bad Abbach	40 (69,0)	17 (42,5)	23 (57,5)	0,005
	Extern	18 (31,0)	1 (5,6)	17 (94,4)	
Gesamt		58 (100)	18 (31,0)	40 (69,0)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

Tabelle 16: Vergleich der Therapiefreiheit nach 3 Jahren zwischen Patienten mit Therapiebeginn Bad Abbach und Therapiebeginn extern (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		Therapiefreiheit nach 3 Jahren			Signifi- kanz p
		n (%)	Frei *	Nicht frei *	
Ort des Therapiebeginns	Bad Abbach	40 (69,0)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,070
	Extern	18 (31,0)	5 (27,8)	13 (72,2)	
Gesamt					

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

3.4.3 Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv

3.4.3.1 Prednisolon-Initialdosis (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)

Die Gruppe „0 oder 1 Rezidiv“ begann die Prednisolon-Therapie mit 28,3 mg signifikant niedriger ($p = 0,029$) als die Gruppe „2 oder mehr Rezidive“ (40,31 mg, Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der Prednisolon-Initialdosis zwischen Patienten mit maximal einem und zwei oder mehr Rezidiven

Parameter	n (%)	Rezidive				Signifi- kanz p
		0 oder 1 n (%)	2 oder mehr n (%)	0 oder 1 \bar{x}	2 oder mehr \bar{x}	
Prednisolon- Initialdosis	58 (100)	36 (62,1)	22 (37,9)	28,3	40,31	0,029

3.4.3.2 CRP und BSG bei ED und im Verlauf (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)

Die Entzündungswerte der Patienten ohne und mit Rezidiv unterschieden sich weder bei ED noch im weiteren Behandlungsverlauf signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der CRP- und BSG-Werte bei ED und im Verlauf zwischen Patienten ohne und mit Rezidiv

Vorliegende Daten		Rezidive				Signifikanz
Parameter	n (%)	Kein Rezidiv n (%)	Mind. ein Rezidiv n (%)	Kein Rezidiv \bar{x}	Mind. ein Rezidiv \bar{x}	p
BSG-Wert bei ED [mm/h]	46 (79,3)	17 (29,3)	29 (50)	65,82	56,45	0,201
BSG-Wert in Monat 3 nach ED [mm/h]	55 (94,8)	17 (29,3)	38 (65,5)	14,42	16,46	0,462
BSG-Wert in Monat 6 nach ED [mm/h]	57 (98,3)	17 (29,3)	40 (69,0)	11,11	12,55	0,554
BSG-Wert in Monat 12 nach ED [mm/h]	57 (98,3)	17 (29,3)	40 (69,0)	9,61	9,84	0,900
CRP-Wert bei ED [mg/l]	48 (82,8)	17 (29,3)	31 (53,4)	61,35	60,58	0,948
CRP-Wert in Monat 3 nach ED [mg/l]	56 (96,6)	17 (29,3)	39 (67,2)	8,62	9,84	0,633
CRP-Wert in Monat 6 nach ED [mg/l]	58 (100)	17 (29,3)	41 (70,7)	6,02	6,98	0,570
CRP-Wert in Monat 12 nach ED [mg/l]	58 (100)	17 (29,3)	41 (70,7)	4,54	4,50	0,970

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert

3.4.3.3 Rezidive im Geschlechtervergleich

Männer hatten mit durchschnittlich 2,2 Rezidiven häufiger Rezidive als Frauen (1,48). Diese Differenz erwies sich jedoch im t-Test (Tabelle 19) als nicht signifikant (p = 0,311).

Tabelle 19: Vergleich der Rezidivhäufigkeit zwischen Männern und Frauen (t-Test-Ergebnisse)

	Frauen	Männer	Signifikanz p
n (%)	33 (56,9)	25 (43,1)	-
Rezidive \bar{x}	1,48	2,20	0,311

3.4.3.4 Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren (Vergleich: Patienten ohne/mit Rezidiv)

Patienten mit Rezidiv waren signifikant seltener nach 2 bzw. 3 Jahren frei von immunsuppressiver Medikation (Tabelle 20 und 21).

Tabelle 20: Vergleich der Therapiefreiheit nach 2 Jahren zwischen den Teilstichproben „Kein Rezidiv“ und „Mindestens ein Rezidiv“ (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		Therapiefreiheit nach 2 Jahren			Signifi- kanz p
		n (%)	Frei *	Nicht frei *	
Mindestens ein Rezidiv	Nein	36 (62,1)	19 (52,8)	17 (47,2)	0,001
	Ja	22 (37,9)	1 (4,5)	21 (95,5)	
Gesamt		58 (100)	20 (34,5)	38 (65,5)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

Tabelle 21: Vergleich der Therapiefreiheit nach 3 Jahren zwischen den Teilstichproben „Kein Rezidiv“ und „Mindestens ein Rezidiv“ (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		Therapiefreiheit nach 3 Jahren			Signifi- kanz p
		n (%)	Frei *	Nicht frei *	
Mindestens ein Rezidiv	Nein	36 (62,1)	22 (61,1)	14 (38,9)	0,002
	Ja	22 (37,9)	4 (18,2)	18 (81,8)	
Gesamt		58 (100)	26 (44,8)	32 (55,2)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

3.4.4 Vergleich: Patienten ohne/mit DMARD-Einnahme

3.4.4.1 Häufigkeit von Begleiterkrankungen

Zwischen Patienten ohne und mit DMARD-Einnahme ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens mindestens einer steroidassoziierten Begleiterkrankung nachweisen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich der Häufigkeit steroidassoziierter Begleiterkrankungen zwischen Patienten ohne und mit DMARD-Einnahme (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		DMARD			Signifikanz p
		n (%)	Einnahme*	Keine Einnahme*	
Häufigkeit Begleiterkrankung	0	37 (63,8)	14 (37,8)	23 (62,2)	0,746
	≥1	18 (31,0)	6 (33,3)	12 (66,7)	
Gesamt		55 (100)	20 (36,4)	35 (63,6)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

3.4.4.2 Häufigkeit von Rezidiven

DMARDs wurden signifikant häufiger bei Patienten mit mindestens einem Rezidiv verschrieben (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vergleich der Häufigkeit von DMARD-Einnahme zwischen Patienten ohne und mit Rezidiv (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		DMARD-Einnahme			Signifikanz p
		n (%)	Einnahme *	Keine Einnahme *	
Rezidive	0	17 (29,3)	1 (5,9)	16 (94,1)	0,003
	≥1	41 (70,7)	19 (46,3)	22 (53,7)	
Gesamt		58 (100)	20 (34,5)	38 (65,5)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

3.4.4.3 Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren

Patienten mit DMARD-Einnahme waren nach 2 Jahren ($p = 0,002$) bzw. 3 Jahren ($p = 0,001$) signifikant weniger medikamentenfrei (Tabelle 24 und 25)

Tabelle 24: Vergleich der Therapiefreiheit nach 2 Jahren zwischen Patienten ohne und mit DMARD-Einnahme (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		DMARD-Einnahme			Signifikanz p
		n (%)	Einnahme*	Keine Einnahme*	
Therapiefreiheit nach 2 Jahren	Frei	18 (31,0)	1 (5,6)	17 (94,4)	0,002
	Nicht frei	40 (69,0)	19 (47,5)	21 (52,5)	
Gesamt		58 (100)	20 (34,5)	38 (65,5)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

Tabelle 25: Vergleich der Therapiefreiheit nach 3 Jahren zwischen Patienten ohne und mit DMARD-Einnahme (Chi-Quadrat-Test-Ergebnisse)

		DMARD-Einnahme			Signifikanz p
		n (%)	Einnahme*	Keine Einnahme*	
Therapiefreiheit nach 3 Jahren	Frei	26 (44,8)	3 (11,5)	23 (88,5)	0,001
	Nicht frei	32 (55,2)	17 (53,1)	15 (46,9)	
Gesamt		58 (100)	20 (34,5)	38 (65,5)	

* Relative Häufigkeit (%) bezogen auf die absoluten Werte aus Spalte n

4 Diskussion

4.1 Patientenstichprobe

4.1.1 Alter und Geschlecht

Unsere Befunde: Im Patientengut der vorliegenden Studie waren rund 57% der Patienten weiblich. Im Mittel wurde die PMR mit 65,2 Jahren erstdiagnostiziert. Patienten mit Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren waren bei Behandlungsbeginn nicht signifikant älter oder jünger als solche, die noch unter Therapie standen. Hinsichtlich des Geschlechts fand sich dagegen eine signifikante Differenz: Männer waren nach 3 Jahren öfter medikamentenfrei als Frauen. Zudem zeigte sich eine etwas höhere (nicht signifikante) Rezidivquote unter den Männern (Tabelle 6, Seite 59).

Befunde anderer Studien: Nach C. Dejaco, Matteson et al. (2016) wird PMR am häufigsten zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr diagnostiziert, wobei Frauen etwa dreimal häufiger erkranken als Männer. In der überblickten Literatur fand sich keine Studie zum Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsverlauf. Lediglich Do-Nguyen et al. (2013) berichteten von besserem Glukokortikoid-Ansprechen bei älteren Patienten.

Arbeiten, in denen der Einfluss des Geschlechts als prognostischer Faktor für die Krankheitsdauer untersucht wurde, erbrachten bislang widersprüchliche Ergebnisse (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015). In einzelnen Studien wird bei Frauen von einer niedrigeren Glukokortikoid-Absetzungsrate nach 2 Jahren und längerer Therapiedauer bzw. höherer Kumulativ-Steroiddosis berichtet

(Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015). Diese Befunde ließen sich jedoch in anderen Studien nicht bestätigen. Cimmino et al. (2006) sowie Lee et al. (2013) wiesen für Frauen eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit als für Männer nach. Die Ergebnisse unserer Studie tendieren dagegen in die andere Richtung: Männer hatten hier eine (nicht signifikante) höhere Rezidivhäufigkeit als Frauen.

In der retrospektiven Analyse von Do-Nguyen et al. (2013) erwies sich das Therapie-Outcome als unabhängig vom Geschlecht. Bei Cimmino et al. (2006), Barraclough et al. (2008) und Lee et al. (2013) war die durchschnittliche Therapiedauer von Frauen im Vergleich zu Männern länger. Diese Befunde bestätigen ein Teilergebnis unserer Untersuchung, wonach Männer nach 3 Jahren signifikant häufiger therapiefrei waren als Frauen.

4.2 Symptomatik

4.2.1 Krankheitsbeginn akut vs. schleichend

Unsere Befunde: In der vorliegenden Studie beschrieb die Mehrzahl der Patienten (48 = 82,8%) den Erkrankungsbeginn als schleichend, lediglich bei 7 Patienten (12,1%) traten die Symptome akut auf.

Befunde anderer Studien: Im Unterschied dazu berichten C. Dejaco, Matteson et al. (2016) in ihrer Übersichtsarbeit, dass die Symptome der Polymyalgia rheumatica in der Regel akut bzw. subakut auftreten.

Prognostische Relevanz: In unserem Datenmaterial unterschieden sich Patienten mit schleichendem Beginn hinsichtlich der Behandlungsdauer nicht von Patienten mit akutem Beginn. Weitere Studien, die den Erkrankungsbeginn als prognostischen Faktor untersuchten, fanden wir nicht.

4.2.2 Dauer der Symptome vor ED

Unsere Befunde: Knapp die Hälfte (n = 26) der Bad Abbacher Patienten (47,3%) wurde 1-4 Wochen nach Beschwerdebeginn erstmalig mit Glukokortikoiden behandelt. Jeweils 8 Erkrankte (14,5%) wurden 5 - 8 Wochen bzw. 9 - 12 Wochen nach Beginn

der Symptome behandelt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Symptombdauer vor ED (Mittelwert: 9,3 Wochen) und Medikamentenfreiheit nach 2 bzw. 3 Jahren ließ sich in unserer Arbeit nicht nachweisen.

Befunde anderer Studien: Myklebust and Gran (2001) beschrieben eine Symptombdauer vor ED von durchschnittlich 3 Monaten (Median = 2,25). Bei Carlo Salvarani et al. (2005) hielten die Symptome im Median 3 Monate vor Therapiebeginn an (Spannweite: 1–29 Monate). Zusammenhängen zwischen Symptombdauer vor ED und Therapiedauer wurde in diesen Arbeiten nicht nachgegangen.

Bei Behn et al. (1983) betrug die Symptombdauer vor Behandlungsbeginn durchschnittlich 4,1 Monate. Sie untersuchten, ob sich die Symptombdauer vor ED bei Patienten mit mindestens einem Rezidiv von Patienten unterschieden, die länger als zwei Jahre therapiefrei waren. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich keine signifikante Differenz.

Do-Nguyen et al. (2013) berichteten eine Symptombdauer vor ED von 19,9 Wochen (4,6 Monate). Sie gingen dem Zusammenhang von Remissionsraten und Symptombdauer vor ED nach. Die Variablen zeigten sich als voneinander unabhängig.

Prognostische Relevanz: Sowohl die ältere Studie von Behn et al. (1983) als auch die neuere Arbeit von Do-Nguyen et al. (2013) bestätigen unsere Ergebnisse. Überraschenderweise scheint es für die Behandlungsdauer keine Rolle zu spielen, wie lange die Symptome vor Behandlungsbeginn bereits angedauert haben.

4.2.3 Lokalisation der Beschwerden

Unsere und andere Befunde: Hinsichtlich der Beschwerdelokalisation fanden sich in unserem Datenmaterial keine bedeutsamen Abweichungen zu der in Kapitel 1.1 (Seite 8) von C. Dejaco, Matteson et al. (2016) beschriebenen charakteristischen Klinik der PMR.

Fragliche arthritische Direktzeichen (ADZ) in Händen und Vorfüßen zeigten sich im Röntgen bei nur einem von 18 Patienten (5,6%).

Signifikante Unterschiede in der Symptomlokalisierung oder der Häufigkeit von ADZ zwischen Patienten ohne/mit Therapiefreiheit nach 2 bzw. 3 Behandlungsjahren ergaben sich nicht.

Prognostische Relevanz: In der von uns überblickten Literatur zur Frage, inwieweit unterschiedliche Symptomlokalisationen die Therapiedauer beeinflussen, fanden sich ausschließlich Arbeiten, die das Vorliegen peripherer Arthritis als prognostischen Faktor untersuchten (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Matteson et al., 2015). Lediglich C. Salvarani et al. (2000) berichten, dass periphere Arthritis mit höherem Rezidivrisiko verbunden sei. In sechs anderen Studien konnte - wie bei uns - kein diesbezüglicher Zusammenhang festgestellt werden (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Matteson et al., 2015).

4.2.4 Morgensteifigkeit bei ED und im Verlauf

Unsere Befunde: Die Patienten unserer Studie gaben zu Behandlungsbeginn eine mittlere Morgensteifigkeitsdauer von 75 Minuten an. Für deren Verlauf sei auf Abbildung 25 (Seite 35) verwiesen. Wie daraus ersichtlich, fiel der Mittelwert im ersten Jahr nie unter 29 Minuten, im dritten Jahr auf 23 Minuten und im vierten Jahr auf 22 Minuten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit Therapiefreiheit nach 2 oder 3 Jahren.

Die Ausprägung der Morgensteifigkeit lag bei ED im Mittel bei 7,97 (erfasst mittels VAS 1-10). Im Verlauf nahm diese bis zum 11. Monat auf 1,80 ab, um danach wieder leicht anzusteigen (Abbildung 26, Seite 36). Hinsichtlich der Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED und in Woche 4 nach ED zeigten sich bei immunsuppressionsfreien Bad Abbacher Patienten sowohl nach 2 als auch nach 3 Jahren signifikant niedrigere Werte als bei noch in Therapie befindlichen.

Befunde anderer Studien: Zur Morgensteifigkeit fanden sich in der überblickten Literatur ausschließlich Arbeiten, die allein deren Dauer und nicht deren Ausprägung beschrieben.

Bei Barraclough et al. (2008) berichteten nur 19% der Patienten bei ED eine Morgensteifigkeitsdauer von über einer Stunde. In der Bad Abbacher Kohorte waren es mit 26 Patienten (77,7%) deutlich mehr. Carlo Salvarani et al. (2005) hingegen geben in ihrer prospektiven Studie eine mittlere Dauer von 3 Stunden (Median) an (Spannweite: 1 - 6 Stunden).

In der ebenfalls prospektiven Studie von Hutchings et al. (2007) hielt die Morgensteifigkeit bei ED im Mittel 120 Minuten an (Spannweite: 60 – 240 Minuten). Bereits ab Woche 3 sank dieser Wert auf 0 Minuten ab.

Prognostische Relevanz: Hutchings et al. (2007) wiesen einen Zusammenhang zwischen längerer Morgensteifigkeitsdauer bei ED und verminderter Lebensqualität nach 12 Monaten nach. Zur prognostischen Relevanz hinsichtlich Therapiedauer/Medikamentenfreiheit werden keine Angaben gemacht.

Nach unseren Ergebnissen könnte eine stärkere Morgensteifigkeitsausprägung zu Behandlungsbeginn bzw. nach 4 Wochen auf verlängerte Krankheitsdauer hinweisen.

4.2.5 Schmerz, Krankheitsaktivität und Müdigkeit bei ED und im Verlauf

Unsere Befunde: Bei ED lag der mittlere VAS-Schmerzwert der Patienten unserer Untersuchung bei 7,86, die Krankheitsaktivität im Durchschnitt bei 7,88 und die Müdigkeit im Mittel bei 5,21 (jeweils VAS-Werte).

Schmerzstärke, Krankheitsaktivität und Müdigkeitsdauer verbesserten sich bereits in den ersten vier Behandlungswochen deutlich. Die Schmerzstärke reduzierte sich kontinuierlich bis zum 9. Behandlungsmonat und nahm danach wieder geringfügig zu. Bei der Krankheitsaktivität kam es bis zum 12. Monat zu Verbesserungen, ähnlich bei der Müdigkeit. Beide sanken im ersten Behandlungsjahr stetig. Im Weiteren blieben sie relativ konstant, verschlechterten sich teilweise jedoch wieder geringfügig.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 (Seite 34) erörtert, dürfte eine Erklärung hierfür sein, dass mit zunehmender Behandlungsdauer mehr Patienten die Therapie beenden konnten und somit der Anteil der in die Berechnung eingehenden Fälle mit schwerwiegenderem Krankheitsverlauf immer größer wird.

Befunde anderer Studien: Vergleichsdaten zum Schmerzverlauf fanden sich lediglich bei Hutchings et al. (2007). Allerdings wurden hier nicht die individuellen Schmerzwerte einzelner Patienten erfasst, sondern die Zahl der Fälle, die im ersten Behandlungsjahr zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten noch Schmerzen angaben (Tabelle 26).

Im Vergleich dazu zeigt Tabelle 27 die Schmerzwerte unserer Studie zu den bei Hutchings et al. (2007) aufgeführten Zeitpunkten.

Tabelle 26: Zahl der Patienten mit Schmerzen in Schulter- /Beckengürtel im Behandlungsverlauf (Hutchings et al. 2007)

Lokalisation	Patientenzahl (%) mit Schmerzen					
	ED	Woche nach ED		Monat nach ED		
		3	6	3	6	12
Schultergürtel	127 (98,5)	25 (19,4)	16 (12,6)	14 (11,1)	19 (15,5)	22 (18,0)
Beckengürtel	116 (89,9)	18 (14,0)	13 (10,2)	15 (11,9)	7 (5,7)	14 (11,5)

Tabelle 27: Schmerzwerte (VAS) der vorliegenden Studie zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf

Zeitpunkt	ED	Woche nach ED		Monat nach ED		
		3	6	3	6	12
Ø-Schmerz- wert [VAS] unserer Studie	7,86	5,9	4,46	3,46	2,81	2,61

Prognostische Relevanz: Ein signifikantes Ergebnis fand sich für die Parameter Krankheitsaktivität und Müdigkeit. Wie bereits bei „Morgensteifigkeit“ (Abschnitt 4.2.4, Seite 76) gaben Patienten, die nach 2 Jahren die Medikation absetzen konnten, signifikant niedrigere Krankheitsaktivität und Müdigkeit in Woche 4 nach ED an.

Möglicherweise lässt sich daraus die Schlussfolgerung ziehen, dass diesen Symptomen - Morgensteifigkeit, Krankheitsaktivität und Müdigkeit - prognostische Relevanz hinsichtlich der Krankheitsdauer zukommt: Falls sich deren Ausprägung vier Wochen nach Behandlungsbeginn nicht deutlich verringert hat, ist die Wahrscheinlichkeit einer Behandlungszeit von mehr als 2 Jahren höher.

In der von uns gesichteten Literatur fanden sich keine Studien, die unsere Ergebnisse bestätigen oder widerlegen konnten.

4.3 Laborparameter

Die Polymyalgia rheumatica ist eine Erkrankung mit systemischer Entzündung und geht mit erhöhten BSG- und CRP-Werten einher (Kermani & Warrington, 2013).

4.3.1 Immundiagnostik

Rheumafaktoren und Antikörper gegen MCV sind nach Kermani and Warrington (2013) bei PMR in der Regel negativ. Antikörper gegen citrullinierte Peptide (CCP)

gelten als hochspezifisch (96%) für Rheumatoide Arthritis (Dasgupta et al., 2008) und sind deshalb bei der PMR normalerweise ebenfalls unauffällig.

Unsere Ergebnisse: Auch in unseren Daten lagen die Rheumafaktoren lediglich bei 3 Patienten (7,1%) in einem pathologischen Bereich von >20 U/ml. Antikörper gegen MCV waren allein bei einem Patienten (2,7%) positiv (mittlerer Titer: 8,5 U/ml). Antikörper gegen CCP fanden sich bei keinem Patienten. 5 Patienten (11,6%) wiesen positive ANA/ANCA auf.

Befunde anderer Studien: Befunde zu immunologischen Parametern wurden auch von Do-Nguyen et al. (2013) erhoben. Positive Rheumafaktoren zeigten sich hier bei 6,6% der Patienten; bei ebenfalls 6,6% der Erkrankten waren ANA-positiv, bei 2,2% wurde das Vorliegen von Anti-MCV-AK diagnostiziert.

In ihrer Analyse des diagnostischen Werts von Antikörpern bei Rheumatoider Arthritis fanden Christian Dejaco, Klotz et al. (2006) bei 80 PMR-Patienten einen mittleren Anti-MCV-Ak-Titer von 6,9 U/ml (Median: 2-101 U/ml).

In ihrer 10-jährigen Studie mit 96 PMR-Patienten fanden Chuang et al. (1982) bei keinem ihrer Fälle positive Rheumafaktoren. Anti-nukleäre Antikörper wurden dort bei 19% der Erkrankten gemessen (Median: 1:64, Spannweite: 1:32 – 1:1024).

Prognostische Relevanz: Die statistische Auswertung der immunologischen Laborparameter erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Krankheitsdauer zwischen Patienten ohne und mit Vorliegen pathologischer immundiagnostischer Befunde. Aufgrund des geringen Anteils von Patienten mit positiven Befunden war dies allerdings auch kaum zu erwarten.

In keiner der referierten Studien wurden Aussagen zur prognostischen Relevanz der PMR-atypischen Immundiagnostik getroffen.

4.3.2 BSG

BSG-Werte von ≤ 20 mm/h gelten für Frauen unter 50 Jahren als normal. Ab 50 Jahren liegt der Normbereich bei ≤ 30 mm/h. Für Männer gelten entsprechend Grenzwerte von 15 bzw. 20 mm/h. Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit gilt als wichtiger Faktor bei der PMR-Diagnostik. Laut C. Dejaco, Matteson et al. (2016) ist in über 90% der Fälle

die BSG beschleunigt und/oder das CRP erhöht. Nach Kermani and Warrington (2013) liegen lediglich bei 6 – 20% der Erkrankten normale BSG-Werte vor.

Unsere Befunde: In der Bad Abbacher Kohorte lagen bei ED von 46 Patienten (79,3%) BSG-Werte vor. Nur in 5 Fällen (10,9%) bewegten sich diese im Normbereich. Der mittlere BSG-Wert lag bei ED bei 58,6 mm/h (Schwankungsbreite: 15 - 99 mm/h). Bis zur 3. Behandlungswoche sank dieser auf 26,78 mm/h, bis zum 12. Behandlungsmonat auf 9,77 mm/h.

Befunde anderer Studien: Chuang et al. (1982) fanden die BSG zu Therapiebeginn bei 99% der Patienten pathologisch (Median: 77 mm/h). In der Studie von Ayoub et al. (1985) zeigte sich die BSG mit einem Mittelwert von 75,3 mm/h bei allen Patienten erhöht. Myklebust and Gran (2001) fanden eine mittlere BSG bei ED von 69 mm/h, Do-Nguyen et al. (2013) berichteten eine solche von 48,6 mm/h.

Über BSG-Veränderungen im weiteren Verlauf werden in diesen Arbeiten keine Angaben gemacht.

Bei Carlo Salvarani et al. (2005) lag der BSG-Wert zu Behandlungsbeginn im Mittel bei 68 mm/h. Im Vergleich zu unseren Daten kam es bei ihren Patienten schneller zu einer BSG-Wert-Normalisierung (Tabelle 28). So betrug dort die durchschnittliche BSG einen Monat nach Behandlungsbeginn 14 mm/h, bei uns noch 23,66 mm/h. Allerdings zeigten sich der Patientenanteil mit erhöhten BSG-Werten sowie die durchschnittlichen BSG-Werte ab dem 6. Monat bei uns niedriger als bei Carlo Salvarani et al. (2005).

Tabelle 28: Vergleich der BSG-Werte und Patientenanteile mit erhöhten BSG-Werten zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Salvarani et al. (2005) und Daten Bad Abbach

		Bei ED	In Monat nach ED				
			1	3	6	12	24
Zahl der Patienten mit <i>erhöhten</i> BSG-Werten / Zahl der Patienten mit <i>vorliegenden</i> BSG-Werten (%)	Daten Bad Abbach	41/46 (89,1)	20/53 (37,7)	8/55 (14,6)	6/57 (10,53)	3/57 (5,3)	1/44 (2,3)
	Salvarani et al. (2005)	86/94 (91)	12/91 (13,2)	10/88 (11,4)	17/93 (18,3)	21/92 (22,8)	15/82 (18,3)
Mittlere BSG-Werte [mm/h]	Daten Bad Abbach	58,64	23,66	15,83	12,12	9,77	10,12
	Salvarani et al. (2005)	68	14	13	15	14	15

Auch bei Hutchings et al. (2007) sanken die BSG-Werte im Durchschnitt zunächst schneller als bei den Bad Abbacher Patienten (Tabelle 29). Hutchings et al. fanden bereits in Woche 3 einen mittleren BSG-Wert von 18 mm/h, in unseren Daten betrug er noch 26,78 mm/h. Erhöhte Akute-Phase-Proteine nach 3 Wochen lagen bei Hutchings et al. (2007) bei 47 Patienten (36,4%) vor. Ab dem 6. Monat nach Therapiebeginn zeigten sich bei uns geringfügig niedrigere BSG-Mittelwerte als bei Hutchings et al.

Tabelle 29: BSG-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten bei Hutchings et al. (2007) im Vergleich zur vorliegenden Studie

	Mittlerer BSG-Wert [mm/h]					
	Bei ED	In Woche		In Monat		
		3	6	3	6	12
Hutchings et al.	61	18	18	16	14	15
Daten Bad Abbach	58,64	26,78	20,53	15,83	12,12	9,77

Prognostische Relevanz: Die ACR/EULAR ruft explizit zur Erforschung des Einflusses hoher bzw. niedriger Entzündungsparameter bei Diagnosestellung auf das Therapie-Outcome auf (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Matteson et al., 2015).

Aus dem Datenmaterial des Klinikums Bad Abbach konnten anhand der bei ED gemessenen BSG-Werte keine prognostischen Aussagen zur Krankheitsdauer getroffen werden.

Allerdings war der BSG-Wert in Woche 4 bei Patienten mit Therapiefreiheit nach 3 Jahren signifikant niedriger (Mittelwert: 19,25; $p = 0,031$) als bei Fällen, die zur gleichen Zeit noch unter medikamentöser Behandlung standen (Mittelwert: 27,91).

In älteren Studien wurde ein derartiger Zusammenhang nicht nachgewiesen. So fanden Behn et al. (1983) hinsichtlich der BSG bei ED keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten, und solchen, die >2 Jahre in Remission waren.

Auch Ayoub et al. (1985) stellten keinen Zusammenhang zwischen BSG bei Behandlungsbeginn und Therapiedauer fest.

Bei Carlo Salvarani et al. (2005) korrelierten erhöhte BSG-Werte bei Diagnosestellung mit höherem Risiko, mindestens ein Rezidiv zu erleiden. Auch waren erhöhte BSG-

Werte im dritten, sechsten und zwölften Monat signifikant mit erhöhtem Risiko verbunden, mindestens ein Rezidiv zu erleiden.

Barraclough et al. (2008) stellten bei BSG $>30\text{mm/h}$ und CRP $>6\text{mg/l}$ längere Therapiedauern im Vergleich zu Patienten mit normalen Entzündungswerten fest (Cox-Analyse: Odds Ratio 2 (1,2 - 3,2), $p = 0,01$).

Ebenso waren bei Myklebust and Gran (2001) 23 von 39 Patienten (59%) mit einer BSG bei ED von $\leq 40\text{ mm/h}$ nach einem Jahr steroidfrei, wohingegen dies nur in 30% der Fälle mit BSG $\geq 40\text{ mm/h}$ der Fall war. Dieser Unterschied war hoch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse neuerer Arbeiten wie auch die Daten unserer Untersuchung darauf hindeuten, dass erhöhte BSG-Werte zu Behandlungsbeginn bzw. während der Behandlung einen längeren bzw. schwierigeren Krankheitsverlauf erwarten lassen könnten.

4.3.3 CRP

Der CRP-Wert ist im Vergleich zur BSG ein genauere Parameter zur Beschreibung der akuten Krankheitsaktivität (Kermani & Warrington, 2013), er ist bei über 90% der Patienten bei ED erhöht (Buttgereit et al., 2016).

Unsere Befunde: In den Bad Abbacher Daten zeigte sich der CRP-Wert bei ED in allen Fällen erhöht ($>5\text{ mg/l}$), Mittel: $67,12\text{ mg/l}$. Im Verlauf sanken die Werte rasch ab; in Woche 4 nach Behandlungsbeginn lagen sie bereits im Durchschnitt bei $17,26\text{ mg/l}$; vollständige Normalisierung mit einem Mittelwert $<5\text{ mg/l}$ wurde im 12. Monat erreicht. Bei 36 Patienten (65,6%) normalisierte sich der Wert bis zum 2. Monat nicht, 22 Erkrankte (37,9%) hatten auch 12 Monate nach Therapiebeginn noch keinen CRP-Wert im Normbereich.

Befunde anderer Studien: Sowohl bei Hutchings et al. (2007) als auch bei Carlo Salvarani et al. (2005) fiel der mittlere CRP-Wert bei ED niedriger aus als in unserer Studie. Bei Hutchings et al. betrug er 48 mg/l , bei Carlo Salvarani et al. 35 mg/l . In etwa gleich hoch wie bei uns lag er mit 62 mg/l bei Lee et al. (2013) sowie mit 64 mg/l bei Myklebust and Gran (2001).

Ein normaler medianer CRP-Wert $<6\text{ mg/l}$ zeigte sich bei Hutchings et al. (2007) bereits in Woche drei. Auch Carlo Salvarani et al. (2005) berichten von einer

schnelleren Normalisierung der Werte im Vergleich zu den Bad Abbacher Fällen. In ihrer Arbeit wiesen rund 60% der Fälle nach dem ersten Behandlungsmonat normale CRP-Werte auf. Allerdings persistierten erhöhte Werte zu diesem Zeitpunkt in 41,9% der Fälle, nach einem Jahr noch bei 39,1% und nach zwei Jahren noch bei fast einem Viertel der Erkrankten (Tabelle 30).

Tabelle 30: Vergleich der CRP-Werte und Patientenanteile mit erhöhten CRP-Werten zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Salvarani et al. (2005) und unseren Daten

		Bei ED	In Monat nach ED				
			1	3	6	12	24
Zahl der Patienten mit <i>erhöhten</i> CRP-Werten / Zahl der Patienten mit <i>vorliegenden</i> CRP-Werten (%)	Daten Bad Abbach	49/49 (100)	38/54 (70,4)	33/56 (58,9)	27/58 (46,6)	22/58 (37,9)	13/45 (28,9)
	Salvarani et al. (2005)	92/93 (98,9)	39/93 (41,9)	34/93 (36,5)	37/93 (39,8)	36/92 (39,1)	20/82 (24,4)
Mittlere CRP-Werte [mg/l]	Daten Bad Abbach	67,12	17,26	9,47	6,70	4,51	3,83
	Salvarani et al. (2005)	35	5	4	4	4	4

Lee et al. (2013) dokumentierten einen mittleren CRP-Normalisierungszeitraum von 20,4 Wochen (ca. 5 Monate). Allerdings lagen deren Werte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn bei 40,9% der Patienten nicht im Normbereich, nach dem ersten Jahr war er noch bei 5,3% erhöht.

Prognostische Relevanz: Der bei uns bei ED erhobene mittlere CRP-Wert von nach 2 oder 3 Jahren medikamentenfreien Patienten unterschied sich nicht signifikant von dem derer, die noch in Behandlung standen. Auch die im weiteren Behandlungsverlauf bestimmten CRP-Werte ließen keine Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Therapiefreiheit zu.

Abweichend von unseren Ergebnissen verweisen C. Dejaco, Duftner et al. (2014) darauf, dass nach den Befunden anderer Studien erhöhte CRP-Werte mit einem schwereren Krankheitsverlauf korrelierten. Allerdings wurde in den nachfolgend genannten Studien lediglich der Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und Rezidiven untersucht:

So waren bei Carlo Salvarani et al. (2005) erhöhte CRP-Werte signifikant mit dem Auftreten von ≥ 2 Rezidiven assoziiert. Deren Patienten mit dauerhaft erhöhten CRP-Werten hatten im Vergleich zu Fällen mit normalem CRP ein 2 – 5-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden. Das CRP vor Behandlungsbeginn war hingegen kein prognostischer Faktor.

Bei Lee et al. (2013) war ein CRP ≥ 25 mg/l zu Behandlungsbeginn ein Risikofaktor für das Auftreten mindestens eines Rezidivs ($p = 0,061$). Als Rezidiv wurde hier die Verschlechterung oder das Neuauftreten klinischer Symptome zusammen mit erhöhter BSG (>30 mm/h) oder erhöhtem CRP (>5 mg/l) gewertet. Dauerhaft erhöhte BSG- oder CRP-Werte waren in dieser Studie keine Rezidiv-Prädiktoren.

4.4 Medikation

4.4.1 Prednisolon-Initialdosis

Unsere Befunde: Die durchschnittliche Prednisolon-Initialdosis der Gesamtstichprobe ($n = 58$) lag bei 33,95 mg (Spannbreite: 15 – 125 mg). Im Mittel wurde bei Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach mit einer Dosis von 24 mg begonnen (Spannbreite: 12 – 50 mg), bei externem Therapiebeginn lag dieser Wert mit 56,06 mg mehr als doppelt so hoch (Spannbreite: 19 – 125 mg).

Befunde anderer Studien: In den 2015 erschienenen Empfehlungen zum Management von Polymyalgia rheumatica (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015) rät die ACR/EULAR-Initiative bedingt („conditionally“) dazu, die minimal-effektive Glukokortikoid-Initialdosis im Bereich von 12,5 - 25 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag zu wählen. Nach C. Dejaco, Matteson et al. (2016) spiegelt diese Empfehlung auch die gängige klinische Praxis wieder. Eine höhere Dosis könne innerhalb dieser Grenzen bei Patienten mit hohem Rezidiv- und niedrigem Nebenerkrankungsrisiko gewählt werden, eine niedrigere bei bestehenden Begleiterkrankungen. Von einer niedrigeren Dosis als 7,5 mg pro Tag raten C. Dejaco, Matteson et al. (2016) aufgrund der Forschungslage bedingt ab, von einer höheren als 25 mg wird ausdrücklich abgeraten. Für die Bestimmung einer optimalen Initialdosis innerhalb des o.g. Bereichs sei die Evidenzlage noch nicht ausreichend (Dejaco, Matteson et al., 2016).

Die mittleren Prednisolon-Initialdosen liegen bei den meisten von uns ausgewerteten Studien in dem von Christian Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al. (2015) empfohlenen Bereich von 12,5 - 25 mg. Carlo Salvarani et al. (2005) fanden eine Einstiegsdosis von 17,5 mg, Mazzantini et al. (2012) berichteten von 15 mg. Der Einfluss der Anfangsdosierung auf die Krankheitsdauer wurde hier nicht erforscht. Myklebust and Gran (2001) fanden in ihrer prospektiven Studie mit 273 Patienten eine mittlere Initialdosis von 21,5 mg (Spannweite: 5 - 80 mg).

Prognostische Relevanz: Unsere Auswertungen zur Initialdosierung erbrachte mehrere signifikante Befunde:

- (1) Die Initialdosis von Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach unterschied sich signifikant von Patienten mit externem Beginn (Tabelle 14, Seite 68).
- (2) Die Initialdosis beeinflusst möglicherweise die Krankheitsdauer: Erkrankte, die nach 2 Jahren medikamentenfrei waren, hatten die Behandlung mit einer signifikant ($p = 0,008$) niedrigeren Dosis begonnen (21,30 mg) als Patienten, die nach 2 Jahren noch unter medikamentöser Immunsuppression standen (39,60 mg).
- (3) Patienten mit Therapiebeginn in Bad Abbach erwiesen sich nach 2 Jahren signifikant ($p = 0,005$) öfter medikamentenfrei als Patienten mit externem Therapiebeginn (Tabelle 10, Seite 64).
- (4) Patienten mit mehr als einem Rezidiv begannen die Therapie mit einer signifikant höheren Initialdosis (Tabelle 17, Seite 69).

Myklebust and Gran (2001) konnten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Prednisolon-Initialdosis von Patienten nachweisen, die nach zwei Jahren medikamentenfrei waren und denen, die noch unter Behandlung standen. Dies könnte am etwas geringeren Streubereich der Anfangsdosierung in dieser Arbeit liegen.

Auch Lee et al. (2013) stellten keine signifikanten Differenzen bezüglich Therapiefreiheit nach einem bzw. zwei Jahren fest. Untersucht wurden hierbei Initialdosen von 0 - 10 mg, 0 - 15 mg, 11 – 15 mg, 16 - 30 oder >30 mg.

Wie Christian Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al. (2015) zusammenfassend feststellten, besteht hinsichtlich der optimalen Prednisolon-

Initialdosierung und ihrer prognostischen Relevanz noch weiterer Untersuchungsbedarf.

4.4.2 Prednisolon-Dosis im Verlauf

Unsere Befunde: Eine Darstellung des Verlaufs der durchschnittlichen Prednisolon-Tagesdosis in der Bad Abbacher Gesamtstichprobe findet sich unter 3.3.4.1 (Seite 44). Wie daraus ersichtlich, nahm die Durchschnittsdosierung im ersten Behandlungsjahr kontinuierlich ab: Von 31,33 mg auf 20,34 mg nach dem ersten Monat, im 3. Monat lag sie bei 13,94 mg, im 12. Monat bei 5,93 mg. Ab dem 2. Behandlungsjahr reduzierte sie sich nur noch geringfügig auf 3,84 mg am Ende des 4. Behandlungsjahres.

Befunde anderer Studien: Die von uns gesichtete Literatur umfasste lediglich zwei ältere Arbeiten, die den Dosierungsverlauf dokumentieren (Ayoub et al., 1985) sowie (Kyle & Hazelman, 1990). In neueren Studien fanden sich dazu keine Angaben.

Wie der Zusammenschau in Tabelle 31 entnehmbar, wurden die Patienten der vorliegenden Studie im Vergleich zu Ayoub et al. (1985) mit höheren Anfangsdosen behandelt. Die Prednisolon-Initialdosis betrug bei Ayoub et al. 22,8 mg. Ab Monat 12 hingegen lag die durchschnittliche Tagesdosis der Bad Abbacher Patienten mit 5,93 mg niedriger als bei Ayoub et al. Unterschiede bei der Therapiedauer zwischen unseren Fällen und Ayoub et al. (1985) sind in Abschnitt 4.6 (Seite 89) dargestellt, Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit in Abschnitt 4.5 (Seite 88).

Tabelle 31: Vergleich der mittleren Prednisolon-Tagesdosis zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Ayoub et al. (1985) und Daten Bad Abbach

	Mittlere Prednisolon-Tagesdosis [mg]	
	Ayoub et al.	Daten Bad Abbach
Bei ED	22,8	33,95
In Monat 1	15,8	25,36
In Monat 3	12,7	13,94
In Monat 12	8,1	5,93

Ein ähnliches Bild zeigte die Arbeit von Kyle and Hazleman (1993). Auch hier wurde zwar in den ersten Behandlungsmonaten niedriger dosiert als bei uns, ab Monat 12 konnten unsere Patienten im Durchschnitt weniger Medikamente einnehmen (Tabelle 32). Ein Vergleich der Therapiefreiheit nach 2 oder 3 Jahren war nicht möglich, da Kyle und Hazleman hierzu keine Angaben machen.

Tabelle 32: Vergleich der mittleren Prednisolon-Tagesdosis zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Kyle und Hazleman (1993) und Daten Bad Abbach

	Mittlere Prednisolon-Tagesdosis [mg]	
	Kyle und Hazleman	Daten Bad Abbach
Bei ED	10 oder 20 *	33,95
In Monat 6	8,68	10,09
In Monat 12	7,10	5,93
In Monat 18	5,82	4,89
In Monat 24	6,90	4,79
In Quartal 12	7,5	3,68

* Die Patienten bei Kyle und Hazleman (1990) wurden randomisiert zwei verschiedenen Therapieschemata zugeteilt: Eine mit einer Prednisolon-Initialdosis von 10 mg, eine mit 20 mg.

4.4.3 Indikation zur DMARD-Gabe

Glukokortikoide gelten bei Polymyalgia rheumatica als Therapeutika der ersten Wahl. Trotz teils uneindeutiger Studienlage existieren unter bestimmten Voraussetzungen Empfehlungen für den Einsatz von Zusatzmedikamenten (DMARDs). So kann Methotrexat bei hohem Risiko für das Auftreten Glukokortikoid-assoziiierter Begleiterkrankungen, der Existenz von Komorbiditäten und Komedikationen bereits zu Therapiebeginn eingesetzt werden. Auch bei Rezidiven, ungenügendem Ansprechen auf Steroide oder Auftreten von Nebenwirkungen kann Methotrexat hinzugezogen werden (Dejaco, Matteson et al., 2016). 10 mg MTX pro Woche können nach Buttgerit et al. (2016) die kumulative Glukokortikoid-Dosis um 20 – 44% senken und Rezidivraten um 36 – 54% reduzieren. Es haben sich gute Ergebnisse bezüglich Rezidivraten, kumulativer Glukokortikoid-Dosis und der Möglichkeit des Absetzens gezeigt. Die Studienlage für den Einsatz von Azathioprin ist unzureichend. Leflunomid sollte nur als Reserve in Einzelfällen verschrieben werden (Dejaco, Matteson et al., 2016).

Insgesamt nahmen 20 Patienten (34,48%) unserer Gesamtstichprobe im Behandlungsverlauf mindestens ein Zusatzmedikament ein. Am häufigsten wurde Methotrexat verschrieben (19 Patienten, 32,76%). Andere DMARDs wurden nur vereinzelt eingenommen (Abbildung 36, Seite 47). Zum zeitlichen Verlauf der MTX-Einnahme sei auf Abbildung 37 (Seite 48) verwiesen.

Passend zu den Angaben von Buttgerit et al. (2016) nahmen die Patienten unserer Studie, die nach 2 und 3 Jahren nicht therapiefrei waren, im Beobachtungszeitraum

signifikant häufiger mindestens ein DMARD ein und erlitten signifikant häufiger mindestens ein Rezidiv. DMARDs scheinen also tendenziell bei schwierigen Krankheitsverläufen verschrieben zu werden.

Allerdings unterschied sich die Häufigkeit der im Verlauf aufgetretenen Begleiterkrankungen nicht signifikant ($p = 0,745$) zwischen Patienten mit und ohne DMARD-Einnahme (Tabelle 22, Seite 72).

4.5 Rezidive

4.5.1 Häufigkeit

Unsere Befunde: In unserer Studie blieben 17 Patienten (29%) im Behandlungsverlauf rezidivfrei. 41 Erkrankte (71%) erlebten mindestens ein Rezidiv. Der Großteil der Rezidive (32%) trat innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf.

Patienten mit mehr als 2 Rezidiven waren nach 2 Jahren ($p = 0,001$) bzw. 3 Jahren ($p = 0,002$) signifikant weniger therapiefrei als Patienten mit maximal einem Rezidiv.

Die Zahl der Patienten mit Therapiefreiheit nach 2 Jahren ($p = 0,001$) und 3 Jahren ($p = 0,002$) war bei Patienten mit 2 oder mehr Rezidiven signifikant niedriger als bei Patienten ohne oder mit einem Rezidiv (Tabelle 10, Seite 64 und Tabelle 13, Seite 67).

Befunde anderer Studien: Unsere Rezidivquote von 71% zeigte sich im Vergleich zu anderen Studien als etwas höher. Nach Kermani and Warrington (2013) sind Rezidive in Form erneut vermehrter Beschwerden und/oder erhöhter Entzündungswerte, die eine Steroid- bzw. DMARD-Dosiserhöhung erfordern, häufig und treten bei rund 50% der PMR-Patienten auf.

Bei Ayoub et al. (1985) erlitten 42 Patienten (56%) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Ähnlich wie bei uns war auch die durchschnittliche Behandlungszeit dieser Patienten im Vergleich zu den Rezidivfreien verlängert.

Auch Kyle and Hazleman (1993) dokumentierten eine Rezidivquote von über 50%. 24 Patienten (77%) erlitten dort innerhalb der ersten 2 Monate nach Behandlungsbeginn ein oder zwei Rezidive.

4.5.2 Rezidivbegünstigende Variablen

Unsere Befunde: Bei den 22 Patienten (37,9%) mit zwei oder mehr Rezidiven war die durchschnittliche Prednisolon-Initialdosis (43,1 mg) signifikant höher ($p = 0,029$) als bei Erkrankten ohne oder mit maximal einem Rezidiv (28,3 mg).

Interessant erscheint, dass Männer zwar (nicht signifikant aber) tendenziell mehr Rezidive erlebten als Frauen, jedoch nach 3 Jahren signifikant häufiger medikamentenfrei waren.

Befunde anderer Studien: Kremers et al. (2005) zeigten, dass eine Erhöhung der Glukokortikoid-Initialdosis um 5 mg das Risiko eines Rezidivs um 7% erhöht. Schnelles Ausschleichen der Steroide führte zu einem 4-fach erhöhten, mittelschnelles Ausschleichen zu einem 2-fach erhöhten Rezidivrisiko. Dazu passend hatten Bad Abbacher Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven signifikant höhere Prednisolon-Initialdosen als Patienten ohne oder maximal einem Rezidiv (Tabelle 17, Seite 69).

Bei Carlo Salvarani et al. (2005) erlitten 71 von 118 PMR-Patienten (60,2%) mindestens ein Rezidiv und 24 Erkrankte (20,3%) mehr als ein Rezidiv. Rezidivfrei blieben 47 Patienten (39,8%). Erhöhte BSG-Werte bei ED sowie im 3., 6. und 12. Monat korrelierten mit erhöhtem Rezidivrisiko. Darüber hinaus fanden sie einen Zusammenhang zwischen anhaltend hohen CRP-Werten und höherer Rezidivwahrscheinlichkeit.

Erhöhte CRP-Werte bei Behandlungsbeginn zeigten sich bei Lee et al. (2013) als Risikofaktoren für das Auftreten mindestens eines Rezidivs (Abschnitt 4.3.3).

Diese Ergebnisse konnten mit den Daten unserer Studie nicht bestätigt werden. Die Entzündungsparameter der Patienten ohne und mit Rezidiv unterschieden sich hier weder bei ED noch im Verlauf (Tabelle 18, Seite 70).

4.6 Krankheitsdauer

Unsere Befunde: Von den 58 Patienten der Gesamtstichprobe war nach einem Jahr lediglich ein Patient (1,7%) frei von Immunsuppressionstherapie. Nach 2 Jahren waren ca. ein Drittel (18, 31%), nach 3 Jahren 26 (44,8%) und nach 4 Jahren die Hälfte der Patienten medikamentenfrei. Da unser Untersuchungszeitraum lediglich 4 Jahre umfasste, sind keine Angaben darüber möglich, wie lange die 50% der nach 4 Jahren

noch therapiebedürftigen Patienten weiterbehandelt werden mussten. Die mittlere Behandlungsdauer der nach 4 Jahren medikamentenfreien Patienten betrug 23,38 Monate (Abbildung 37, Seite 44).

Befunde anderer Studien: Kyle and Hazelman (1990) fassten in ihrer Review die bis 1988 vorliegenden Studienergebnisse zur PMR-Krankheitsdauer zusammen. Die Dauern der dort ausgewerteten Arbeiten waren deutlich heterogen und streuten zwischen zwei und fünf Jahren.

Bei Ayoub et al. (1985) betrug die mittlere Behandlungsdauer bei durchschnittlicher Prednisolon-Initialdosis von 22,8 mg etwas über 3 Jahre (37,3 Monate). 31 Patienten (41%) konnten die Medikamente nach durchschnittlich 23,7 Monaten vollständig absetzen. Die Autoren gehen davon aus, dass 40% der Patienten eine Therapiedauer von mehr als 4 Jahren benötigen würden.

Auch die Ergebnisse neuerer Untersuchungen weisen eine große Spannweite in der Behandlungsdauer auf: Bei Carlo Salvarani et al. (2005) streuten die Dauern zwischen 6 und 96 Monaten (mittlere Behandlungsdauer: 18 Monate). Zu einem ähnlichen Befund kamen Barraclough et al. (2008). Sie beschreiben in ihrer retrospektiven Analyse eine mittlere Behandlungsdauer von 1,4 Jahren (Interquartilen-Abstand: 0,8 – 2,4). Demgegenüber wurden die Patienten bei Mazzantini et al. (2012) im Mittel 46 Monate mit Steroiden behandelt (Standardabweichung: 22 Monate, Spannweite: 6 – 111 Monate).

Fardet et al. (2011) untersuchten Daten britischer PMR-Patienten, die unter Langzeit-Glukokortikoid-Therapie standen. Ihrer Ansicht nach zeige sich im Laufe der letzten Jahre eine generelle Zunahme der Steroidtherapiedauer bei PMR. So habe diese 1991 bei männlichen Patienten 53 Wochen, bei Frauen 58 Wochen betragen. 2005 sei die Behandlungsdauer bei Männern auf 56,7 Wochen, bei Frauen auf 63,7 Wochen gestiegen.

Die Autoren beklagen, dass es für Patienten mit langwierigem Krankheitsverlauf unzureichende evidenz-basierte Behandlungsleitlinien gebe, die durch placebokontrollierte Doppelblindstudien validiert wurden. Dies könnte mit zur großen Heterogenität der Behandlungsdauern in den referierten Studien geführt haben.

4.7 Vergleich der Teilstichproben „Therapiebeginn Bad Abbach“/„Therapiebeginn extern“

PMR-Patienten mit Therapiebeginn an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios-Klinikum Bad Abbach waren nach 2 Jahren signifikant öfter frei von Immunsuppression als solche mit externem Therapiebeginn (Tabelle 10 und 13, Seite 64f). Eine Erklärung hierfür könnte in der hoch signifikant niedrigeren Prednisolon-Initialdosis bei Therapiebeginn in Bad Abbach liegen (vgl. Seite 34f). Die Einstiegsdosis lag hier mit durchschnittlich 24 mg deutlich näher am aktuell von Christian Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al. (2015) empfohlenen Startbereich (12,5 - 25 mg) als bei externem Therapiebeginn (56,06 mg). Dieser Befund scheint umso bedeutsamer, als davon auszugehen ist, dass in unserer Studie vorwiegend Patienten in „secondary care“, also eher schwerere Fälle einbezogen wurden, da eine stationäre oder ambulante Betreuung an einer Universitätsklinik in der Regel nicht als erste Maßnahme bei Beschwerden erfolgt, sondern erst, wenn der Allgemein- oder Hausarzt „nicht mehr weiter weiß“. Diese Ergebnisse unterstützen auch die These, dass frühzeitige professionelle Diagnostik und Therapie der PMR durch spezialisierte Behandler das Outcome entscheidend günstig beeinflussen.

4.8 Limitationen der Studie

Die Ergebnisvalidität der vorliegenden Studie wird durch einige Faktoren limitiert. Eine erste Einschränkung betrifft die Stichprobe. Die geringen Größen von Gesamtstichprobe (58 Patienten) und Teilstichproben reduzieren die Aussagekraft der Befunde deutlich. Zur statistischen Auswertung der Daten wurden ausschließlich Tests auf Unterschied durchgeführt (vgl. Kapitel 3.4). Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs zwischen Parametern bei Behandlungsbeginn und der Therapiedauer konnten nicht getroffen werden, da logistische Regressionsanalysen aufgrund der Stichprobengröße nicht sinnvoll erschienen.

Eine weitere Einschränkung betrifft ein grundsätzliches Problem von retrospektiven Studien, die stets auf Datenmaterial zurückgreifen müssen, das im Regelfall nicht zur (späteren) wissenschaftlichen Auswertung erhoben wurde, weshalb Daten möglicherweise nicht immer hinreichend systematisch, zuverlässig oder genau dokumentiert worden waren.

Auch in der vorliegenden Studie variierten die erhobenen Daten in den Unterlagen der einzelnen Probanden. Insbesondere Häufigkeit und Zeitpunkt der Erfassung der einzelnen Parameter variierten stark. Um den Behandlungsverlauf in zuvor definierten Zeiträumen vergleichen zu können, war deshalb in einigen Fällen eine künstliche Konstruktion der Werte nach dem in Kapitel 2.3 beschriebenen Verfahren erforderlich.

Zudem ließ sich nicht immer überprüfen, inwieweit die Dokumentation in externen Arztbriefen vollständig war. So konnte z.B. nicht in allen Fällen mit Sicherheit festgestellt werden, ob eine im Behandlungsverlauf diagnostizierte Begleiterkrankung tatsächlich neu aufgetreten war oder ob diese bereits vor PMR-Erstdiagnose existierte und lediglich nicht diagnostiziert worden war (Kapitel 3.3.3). Der Prednisolon-Dosisverlauf von Patienten, bei denen die tatsächliche Dosierung nicht dokumentiert war, wurde von uns gemäß dem im Arztbrief empfohlenen Schema erfasst. Ob dieser Plan vom Patienten exakt eingehalten wurde, war jedoch nicht in allen Fällen nachprüfbar.

In ihrer Aussagekraft begrenzt werden die Untersuchungsergebnisse weiter durch den gewählten Beobachtungszeitraum (1,5 bis 4 Jahre). Über Krankheitsverläufe von Patienten, die die immunsuppressive Medikation nicht vollständig absetzen konnten, waren keine Aussagen möglich. Auch der Anteil der Patienten, die nach Ende des 4-jährigen Beobachtungszeitraums frei von Therapie waren, jedoch später ein Rezidiv erlitten, ist nicht bekannt.

Nicht zuletzt muss davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Studie tendenziell Patienten mit schwierigerem Krankheitsverlauf einbezogen wurden, welche vornehmlich in spezialisierten Rheumazentren wie der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie in Bad Abbach behandelt werden. Damit stellt sich die Frage, inwieweit Studienbefunde auf weniger schwierige Krankheitsbilder übertragbar sind.

Zur Verbesserung des Forschungsstandes sind daher längerfristig angelegte prospektive Studien mit größeren Stichproben erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die PMR ist eine chronische rheumatische Erkrankung des höheren Lebensalters, die u.a. mit bilateralen Schmerzen des Schulter- und Hüftgürtels, erhöhten CRP und BSG-Werten sowie ausgeprägter Morgensteifigkeit einhergeht. Zur Behandlung von

Patienten mit prolongiertem Krankheitsverlauf gibt es bislang keine hinreichend evidenzbasierten Richtlinien. Die ACR/EULAR hat in ihrer Research Agenda (Dejaco, Singh, Perel, Hutchings, Camellino, Mackie, Abril et al., 2015) zur Erforschung prädiktiver Parameter aufgerufen.

Die Studie soll einen Beitrag zur Klärung der Frage liefern, ob anhand der Diagnostik vor Behandlungsbeginn und/oder im frühen Behandlungsverlauf Patienten mit voraussichtlich längerer Krankheitsdauer identifiziert werden können.

In einer retrospektiven Studie wurden Krankheits- und Behandlungsdaten von 58 PMR-Patienten der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie am Asklepios-Klinikum Bad Abbach – Kooperationsklinik der Universität Regensburg (Chefarzt: Prof. Dr. M. Fleck) – analysiert.

In einem ersten Schritt wurden die durchschnittliche Krankheits- bzw. Therapiedauer sowie der Krankheits- und Behandlungsverlauf betrachtet. Deskriptiv erfasst wurden hier: Symptomatik, Laborparameter (Immundiagnostik, Entzündungswerte), radiologische Befunde, Art und Dosierung eingenommener Medikamente, Art und Häufigkeit steroidassoziierter Begleiterkrankungen sowie Häufigkeit und Ursachen von Rezidiven.

In einem zweiten Schritt wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit kürzerer bzw. längerer Krankheitsdauer hinsichtlich der bei Erstdiagnose und im Behandlungsverlauf erfassten Parameter nachweisbar sind.

Die Analysen ergaben folgende Ergebnisse:

Unabhängig von den Befunden bei Erstdiagnose besserten sich Beschwerden und Entzündungsparameter unter Glukokortikoid-Therapie bei allen Patienten innerhalb weniger Wochen. Allerdings traten bei über 70% der Patienten Rezidive in Form des Wiederauftretens erhöhter Entzündungswerte und/oder vermehrter Beschwerden auf.

Bei Patienten mit Immunsuppressions-Freiheit nach 2 Jahren ergaben sich im Vergleich zu noch unter Therapie befindlichen Patienten folgende signifikante Differenzen: Geringere Werte hinsichtlich (a) Prednisolon-Initialdosis, (b) Krankheitsaktivität in Woche 4 nach ED, (c) Müdigkeit in Woche 4 nach ED, (d) häufigerer Behandlungsbeginn im Klinikum Bad Abbach und (e) weniger Rezidive (geringere Häufigkeit von mehr als einem Rezidiv).

Bei Patienten mit Immunsuppressions-Freiheit nach 3 Jahren ergaben sich folgende signifikante Unterschiede: Geringere Werte bei den Parametern (a) BSG in Woche 4 nach ED, (b) Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED, (c) Ausprägung der Morgensteifigkeit in Woche 4 nach ED sowie ein (d) höherer Anteil männlicher Patienten.

Folgende Unterschiede erwiesen sich sowohl bei Patienten mit Immunsuppressions-Freiheit nach 2 als auch nach 3 Jahren als signifikant: (a) Geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit bei ED, (b) geringere Ausprägung der Morgensteifigkeit in Woche 4 nach ED, (c) weniger DMARD-Einnahme und (d) weniger Rezidive (geringere Häufigkeit von mehr als einem Rezidiv)

6 Literaturverzeichnis

- Ayoub, W. T., Franklin, C. M., & Torretti, D. (1985). Polymyalgia rheumatica. Duration of therapy and long-term outcome. *The American Journal of Medicine*, 79 (3), 309–315.
- Barraclough, K., Liddell, W. G., Du Toit, J., Foy, C., Dasgupta, B., Thomas, M., & Hamilton, W. (2008). Polymyalgia rheumatica in primary care: A cohort study of the diagnostic criteria and outcome. *Family Practice*, 25 (5), 328–333. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm044>
- Behn, A. R., Perera, T., & MYLES, A. B. (1983). Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much for how long? *Annals of the rheumatic diseases*, 42 (4), 374–378.
- Buttgereit, F., Dejaco, C., Matteson, E. L., & Dasgupta, B. (2016). Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*, 315 (22), 2442–2458. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5444>
- Caporali, R., Montecucco, C., Epis, O., Bobbio-Pallavicini, F., Maio, T., & Cimmino, M. A. (2001). Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60 (11), 1021–1024.
- Chuang, T. Y., Hunder, G. G., Ilstrup, D. M., & Kurland, L. T. (1982). Polymyalgia rheumatica: A 10-year epidemiologic and clinical study. *Annals of Internal Medicine*, 97 (5), 672–680.
- Cimmino, M. A., PARODI, M., CAPORALI, R., & MONTECUCCO, C. (2006). Is the Course of Steroid-Treated Polymyalgia Rheumatica More Severe in Women? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069 (1), 315–321. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.030>
- Dasgupta, B., Hutchings, A., Hollywood, J., & Nutter, L. (2008). Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in a PMR inception cohort from The PMR Outcomes Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67 (6), 903–904. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.081935>
- Dasgupta, B., Cimmino, M. A., Maradit-Kremers, H., Schmidt, W. A., Schirmer, M., Salvarani, C., Bachta, A., Dejaco, C., Duftner, C., Jensen, H. S., Duhaut, P., Poór, G., Kaposi, N. P., Mandl, P., Balint, P. V., Schmidt, Z., Iagnocco, A., Nannini, C., Cantini, F., . . . Matteson, E. L. (2012). 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 71 (4), 484. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200329>
- Dejaco, C., Duftner, C., & Schirmer, M. (2014). Häufigkeit, Diagnose und Therapie von Rezidiven bei der Polymyalgia rheumatica. *Aktuelle Rheumatologie*, 39 (04), 238–240. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382037>
- Dejaco, C., Matteson, E. L., & Buttgereit, F. (2016). Diagnostik und Therapie der Polymyalgia rheumatica [Diagnostics and treatment of polymyalgia rheumatica].

Zeitschrift für Rheumatologie, 75 (7), 687–700. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0105-3>

- Dejaco, C., Klotz, W., Larcher, H., Duftner, C., Schirmer, M., & Herold, M. (2006). Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 8 (4), R119. <https://doi.org/10.1186/ar2008>
- Dejaco, C., Singh, Y. P., Perel, P., Hutchings, A., Camellino, D., Mackie, S., Abril, A., Bachta, A., Balint, P., Barraclough, K., Bianconi, L., Buttgereit, F., Carsons, S., Ching, D., Cid, M., Cimmino, M., Diamantopoulos, A., Docken, W., Duftner, C., . . . Dasgupta, B. (2015). 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74 (10), 1799–1807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207492>
- Dejaco, C., Singh, Y. P., Perel, P., Hutchings, A., Camellino, D., Mackie, S., Matteson, E. L., & Dasgupta, B. (2015). Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: A systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74 (10), 1808–1817. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207578>
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie - Kommission Versorgung. (2008). *Memorandum: Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland*.
- Do-Nguyen, D., Inderjeeth, C. A., Edelman, J., & Cheah, P. (2013). Retrospective analysis of the clinical course of patients treated for polymyalgia. *Open Access Rheumatology : Research and Reviews*, 5, 33–41. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S38443>
- Fardet, L., Petersen, I., & Nazareth, I. (2011). Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford, England)*, 50 (11), 1982–1990. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017>
- Hunder, G. G. (2006). The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: First descriptions to 1970. *Mayo Clinic Proceedings*, 81 (8), 1071–1083. <https://doi.org/10.4065/81.8.1071>
- Hutchings, A., Hollywood, J., Lamping, D. L., Pease, C. T., Chakravarty, K., Silverman, B., Choy, E. H. S., Scott, D. G. I., Hazleman, B. L., Bourke, B., Gendi, N., & Dasgupta, B. (2007). Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. *Arthritis and Rheumatism*, 57 (5), 803–809. <https://doi.org/10.1002/art.22777>
- Kermani, T. A., & Warrington, K. J. (2013). Polymyalgia rheumatica. *The Lancet*, 381 (9860), 63–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60680-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60680-1)
- Kremers, H. M., Reinalda, M. S., Crowson, C. S., Zinsmeister, A. R., Hunder, G. G., & Gabriel, S. E. (2005). Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology*, 32 (1), 65–73.

- Kyle, V., & Hazelman, B. L. (1990). Stopping steroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ : British Medical Journal*, *300* (6721), 344–345.
- Kyle, V., & Hazleman, B. L. (1993). The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *52* (12), 847–850.
- Lee, J. H., Choi, S. T., Kim, J. S., Yoon, B. Y., Kwok, S.-K., Kim, H.-S., Kim, Y. S., Song, J.-S., Lee, S.-H., & Kim, H.-R. (2013). Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatology International*, *33* (6), 1475–1480. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2580-4>
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2010). *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-44917>
- Mazzantini, M., Torre, C., Miccoli, M., Baggiani, A., Talarico, R., Bombardieri, S., & Di Munno, O. (2012). Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: A retrospective study. *The Journal of Rheumatology*, *39* (3), 552–557. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110851>
- Myklebust, G., & Gran, J. T. (2001). Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *30* (5), 260–267.
- Salvarani, C., Cantini, F., & Olivieri, I. (2000). Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *18* (4 Suppl 20), S51-2.
- Salvarani, C., Cantini, F., Niccoli, L., Macchioni, P., Consonni, D., Bajocchi, G., Vinceti, M., Catanoso, M. G., Pulsatelli, L., Meliconi, R., & Boiardi, L. (2005). Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study. *Arthritis and Rheumatism*, *53* (1), 33–38. <https://doi.org/10.1002/art.20901>

7 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Professor Dr. Martin Fleck, der es mir ermöglicht hat, in diesem interessanten Themengebiet zu promovieren und der mir dabei stets mit großem Engagement beratend und unterstützend zur Seite stand.

Bei Herrn PD Dr. Boris Ehrenstein möchte ich mich herzlich für die hervorragende Betreuung bei der Konzeption der Arbeit sowie der Datenerhebung und -analyse bedanken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn PD Dr. Achim Benditz für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Auch den Mitarbeiterinnen der rheumatologischen Hochschulambulanz Bad Abbach möchte ich für ihre Hilfe meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und der Promotion durch schwierige Zeiten begleitet und immer hinter mir gestanden haben. Ohne euch hätte ich es nicht geschafft.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Studienfreunden Sophie, Joscha und Jannes. Es war eine wundervolle Zeit.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Timm Espenberger
Geburtsdatum: 04.08.1992
Geburtsort: Regensburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Anschrift: Am Gries 16, 93059 Regensburg

Schulbildung

09/2003 - 07/2011 Werner-von-Siemens-Gymnasium, Regensburg
09/1999 - 07/2003 Gerhardinger-Grundschule, Regensburg

Berufliche Tätigkeiten

09/2011 - 04/2012 Hilfskraft auf Station, Asklepios Klinikum Bad Abbach

Studium

12/2019 Abschluss des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung (M3)
an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
09/2017 - 09/2018 Promotionsarbeit an der Universität Regensburg,
Betreuer: Professor Dr. Martin Fleck
10/2012 – 12/2019 Studium Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg

Regensburg, 14.01.2020

Timm Espenberger

9 Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde angeregt und in ihrer Ausarbeitung überwacht von Herrn Professor Dr. Martin Fleck.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 14.01.2020

Timm Espenberger