

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Chronische Polyarthritis

(Früharthritis)

Machold K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2005; 12 (2), 48-51

Homepage:

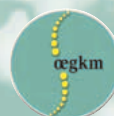
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



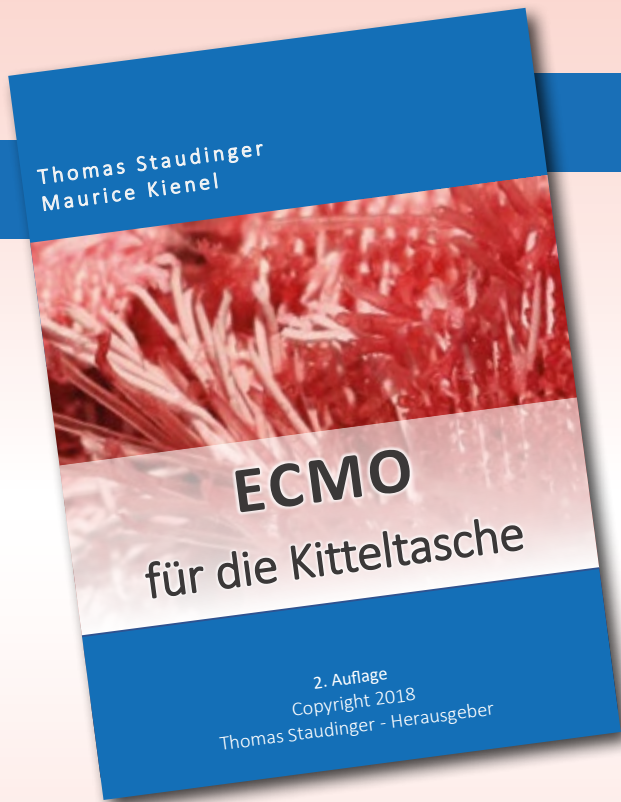
Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

Chronische Polyarthrit (Früharthrit)

K. Machold

Die Akkumulation von Knorpel- und Knochenschäden, wie sie für chronisch-destruktive Arthritisformen typisch ist, kann durch frühzeitige Intervention mit wirksamen Medikamenten verzögert oder verhindert werden. Voraussetzung ist die rechtzeitige Übernahme der Betreuung gefährdeter Patienten durch einen in der speziellen rheumatologischen Diagnostik und Therapie bewanderten Arzt. Dieser muß das gesamte Repertoire der Arthritis-Therapie (Medikamente, ergotherapeutische und physiotherapeutische Maßnahmen, Patientenaufklärung etc.) entsprechend dem „State of the Art“ beherrschen. In den letzten Jahren erfolgte in vielen Ländern die Etablierung von Spezialeinrichtungen für Patienten mit früher Arthritis. Die an diesen Patienten gewonnenen Erkenntnisse deuten darauf hin, daß die „kritische Periode“, innerhalb derer eine chronische Arthritis möglicherweise reversibel ist, bei 6 bis 12 Wochen liegt.

Accumulation of cartilage- and bone-damage is a hallmark of chronic inflammatory arthritides. Early intervention with highly effective drugs is able to retard or even prevent this destruction. A prerequisite for this is the timely start of specialist care for these patients. The ability to apply specialised rheumatological diagnostic tools as well as experience in the whole repertoire of treatment modalities (medication, occupational and physiotherapy as well as patient education) according to the „state of the art“ is mandatory. Over the recent years, early arthritis clinics have been established in many countries. The insights derived from these clinics indicate that the critical period, during which a chronic arthritis might be reversible, is six to twelve weeks. *J Miner Stoffwechs* 2005; 12 (2): 48–51.

Chronische Gelenkerkrankungen sind durch eine „Akkumulation“ von Schäden vor allem an Knorpel und Knochen gekennzeichnet [1, 2]. Da die Regenerationskapazität des Knorpels sehr limitiert ist und zerstörter Knochen kaum in größerem Maß wieder aufgebaut wird, führen diese Schäden letztlich zum fortschreitenden Funktionsverlust. Bei den sogenannten „degenerativen Gelenkerkrankungen“ (Arthrosen) sind diese Abläufe vorwiegend durch genetische und biomechanische und damit schwer zu korrigierende Gegebenheiten determiniert. Bei den (primär) entzündlichen Erkrankungen (Arthritiden) dagegen liegt nach gängiger Vorstellung eine primäre Entzündung zugrunde. Deren Ursache / Auslöser konnte bis dato zwar noch nicht identifiziert werden, die letzten zwei Jahrzehnte haben aber eine stürmische Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Entzündungstherapie gebracht, so daß die gefürchteten Folgen dieser Entzündungsvorgänge heute als nahezu vermeidbar gelten können. Die teilweise beträchtlichen möglichen Nebenwirkungen solcher Interventionen, die damit verbundenen Fragen des korrekten „Timings“ und die Identifikation von Risikofaktoren zur Vermeidung unnötiger Übertherapie sind in den letzten Jahren die dominierenden Probleme bei der Betrachtung und Erforschung des Problembereiches „Früharthrit“ geworden.

Das Konzept der „Früharthrit“

Chronische Arthritis ist eine Erkrankung, deren Charakteristikum unter anderem in der Schädigung eines nur gering regenerationsfähigen Gewebes (Knorpel) besteht. Bedingt durch diese limitierte Regenerationsfähigkeit kommt es zu einer kumulativen Strukturveränderung, die sich in biomechanischer Insuffizienz des betroffenen Organs „Gelenk“ ausdrückt. Diese Insuffizienz führt (oft über mehrere Jahre) zur Einschränkung bzw. zum Verlust von Funktionen, die der/die Betroffene im Alltagsleben benötigt, und dadurch zur zunehmenden Behinderung. Da bei Polyarthrit (definitionsgemäß) ein polyartikulärer Befall vorliegt, kann diese Behinderung bis zur völligen Pflegebedürftigkeit führen.

Eine Reihe chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen führt zu solch einer progredienten Strukturschädi-

gung: die sogenannte chronische Polyarthrit (cP) ist darunter die häufigste (Prävalenz 0,5–2 % der Bevölkerung [3]). Psoriasisarthrit, die Gruppe der seronegativen Spondyloarthropathien und andere seltenere Erkrankungen (letztere wie z. B. der Morbus Still oder der Morbus Felty mit bevorzugter Beteiligung innerer Organe) sind ebenfalls durch eine progrediente polyartikuläre Zerstörung gekennzeichnet.

Da die chronischen Arthritisformen zur Kumulation irreversibler Schäden mit den oben geschilderten Folgen führen, ist es einleuchtend, mit einer Intervention so rasch wie möglich zu beginnen. Die Vorteile einer solchen Frühintervention sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Allerdings ist die naheliegende Empfehlung einer möglichst frühen Intervention mit einer Reihe von Einschränkungen verbunden bzw. mit Problemen behaftet (Tabelle 1).

Das wohl charakteristischste Merkmal der sogenannten „Früharthrit“ ist also, daß es sich hierbei nicht um eine „eigenständige“ Krankheitsentität handelt, sondern um einen operationalen Begriff, der ausdrückt, daß es sich dabei um ein Krankheitsstadium (unabhängig von der sogenannten „Diagnose“) handelt, in dem die Schäden noch sehr gering sind oder überhaupt fehlen. Manche Autoren lehnen daher auch den Begriff „frühe chronische Polyarthrit“ als irreführend kategorisch ab [4]. Ein wesentliches Problem hierbei ist, daß eine zeitlich einheitliche Definition des „frühen“ Stadiums nicht getroffen wird bzw. getroffen werden kann. In der Literatur finden sich daher Definitionen von „früh“, die von 3 Monaten bis zu 3 oder 4 Jahren rei-

Tabelle 1: Mögliche Vorteile und Probleme einer frühzeitigen Intervention bei (chronisch) entzündlichen Gelenkerkrankungen

Vorteile

- (Noch) kein signifikanter Schaden
- (Möglicherweise) größere Effektivität der eingeleiteten Behandlung
- Präventive Effekte der Intervention?
- „Reversible“ Krankheitsstadien?
- „Heilung“ zumindest einiger Früharthritformen?

Probleme

- Uncharakteristische Symptome
- Variable Symptome („Syndrome“) in der frühen „Entwicklungsphase“ der Erkrankung(en)
- Häufige „spontane Remission“ oder selbstlimitierende Verläufe
- Fragliche Anwendbarkeit sogenannter „Klassifikationskriterien“ (z. B. für cP etc.)
- Fragliche Wertigkeit anerkannter Risikofaktoren für etablierte Erkrankungen (Shared Epitope, Rheumafaktor, anti-CCP ...)

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Dr. Klaus Machold, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klin. Abteilung für Rheumatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: klaus.machold@meduniwien.ac.at

chen [5–8]. Zwar scheinen 3 Jahre für eine über mehrere Jahrzehnte verlaufende Erkrankung nicht sehr lange zu sein, es konnte allerdings mehrfach gezeigt werden, daß z. B. die charakteristischen radiologischen Erosionen überwiegend innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten [9, 10]. Zu diesem Zeitpunkt haben sich die charakteristischen pathophysiologischen Mechanismen bereits fest etabliert, so daß von einer möglichen Reversibilität, wie man sie sich bei früher Intervention erhofft, keine Rede mehr sein kann. Andererseits wird – je früher der Beginn der systematischen klinischen Beobachtung in Kohortenstudien angesetzt wird – der Anteil an Patienten immer größer, welche zwar an einer (chronischen) Arthritis leiden, deren Arthritis aber nicht den charakteristischen Verlauf einer destruierenden oder zur Behinderung führenden Gelenkerkrankung nimmt [11–13]. Operational werden solche Formen dann als „chronisch persistierend“ oder „undifferenziert“ beschrieben. Inwieweit diese Patienten von einer frühen (und unter Umständen aggressiven) Intervention profitieren oder profitiert hätten, ist gegenwärtig unklar.

In Erweiterung des Konzepts der Früharthritis und basierend auf Daten aus den Niederlanden, den USA und Skandinavien gibt es Hinweise darauf, daß die charakteristischen (Auto-) Antikörper bereits lange vor der ersten klinischen Manifestation einer Arthritis (also den charakteristischen Merkmalen Schmerz und Schwellung) auftreten [14–16]. Man hat für diese Befunde den Begriff „Präarthritis“ geprägt. Es könnte daher darüber nachgedacht werden, ob unter bestimmten Bedingungen und in bestimmten Risikokonstellationen eine „präventive“ Therapie eingesetzt werden könnte. Allerdings fehlen konklusive Daten, die den positiven oder negativen Vorhersagewert dieser Tests etablieren könnten. Somit ist es (noch) zu früh, Empfehlungen für eine „Präventivtherapie“ zu geben.

Diagnostik bei Früharthritis

Charakteristisch für „Arthritis“ ist die Gelenkschwellung, verbunden mit Schmerzen und/oder Steifheit des Gelenks. Diese Definition mag trivial erscheinen, für den nicht geübten Untersucher ist es aber oft sehr schwer, die Gelenkschwellung zweifelsfrei zu diagnostizieren. Vor allem, weil damit **nicht** die knöchernen Auftreibungen gemeint sind, die als Charakteristikum der Arthrose anzusehen sind. Die vielfach beschriebene höhere Sensitivität apparativer Untersuchungstechniken (Ultraschall, MRT) [17, 18] zur Identifikation der charakteristischen Vermehrung der Syno-

Tabelle 2: Diagnostik bei früher Arthritis

Basisuntersuchung

- Gelenkstatus
- Kompletter klinischer Status
- Blutbild, Leberenzyme
- Harnbefund

Ausschluß/Nachweis zugrundeliegender Ursachen

- ANA
- Harnsäure
- Serologie: Parvovirus B19, Borrelien, Hepatitis
- Urethraabstrich: Gonokokkennachweis, Chlamydien-, Myko- und Ureaplasmen-Kultur
- Lungen-Röntgen etc.

Determinierung von Risikofaktoren für persistierende/erosive Arthritis

- Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke
- Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP
- Rheumafaktor (mit Titer), Anti-CCP-Antikörper
- Röntgenbefunde

vialflüssigkeit ist in der klinischen Routine nicht praktikabel, daher ist ein konsequentes Training der Untersucher in der Technik der Gelenkuntersuchung notwendig [19]. Dieses „Joint-Assessor-Training“ führt auch zu größerer Sensitivität der Untersuchung [20] und oft auch zu größerer Übereinstimmung in der Beurteilung durch verschiedene Untersucher [21].

Da Arthritis ein Symptom unterschiedlichster Erkrankungen darstellt, ist es notwendig, diese Möglichkeiten in der Frühdiagnostik zu berücksichtigen. Dies beinhaltet eine sorgfältige Anamnese, insbesondere mit Beachtung von Hinweisen auf Infektionserkrankungen und systemische Autoimmunerkrankungen sowie Neoplasmen (Tabelle 2). Eine sorgfältige Erhebung des gesamten klinischen Status und eine orientierende Blutuntersuchung hinsichtlich Blutbild, Leberenzymen und antinukleären Antikörpern sowie ein Harnbefund sind jedenfalls empfohlen. Zusätzlich sollten (je nach anamnestischen Hinweisen und lokalen epidemiologischen Gegebenheiten) Tests hinsichtlich Harnsäure, Borreliose, Parvovirus B19, Virushepatitis, Urethraabstrich (Gonokokkennachweis, Chlamydien-, Myko- und Ureaplasmen-Kultur), Lungen-Röntgen etc. durchgeführt werden.

Mehrere Befunde, die für eine persistente und/oder erosive Arthritis prädiktiv sind, sollten bei allen Patienten, die mit einer frühen Arthritis dem Rheumatologen vorgestellt werden, erhoben werden: Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, Rheumafaktor (mit Titerbestimmung), Anti-CCP-Antikörper und Röntgenbefunde (Nachweis eventuell bereits vorliegender Erosionen).

Therapeutische Optionen bei früher Arthritis

Information/Aufklärung

Die Information der Betroffenen über die mögliche Natur der Erkrankung, die möglichen Konsequenzen und die therapeutischen Optionen wird als entscheidend angesehen. Insbesondere bei der Notwendigkeit der Einleitung medikamentöser Therapien ist eine initiale Aufklärung über mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen und die Therapieziele (idealerweise: Vollremission/Heilung) unverzichtbar. Schulungsprogramme, die sich mit der Bewältigung von Schmerzen, dem Umgang mit (temporärer oder dauernder) Behinderung und der Erhaltung der Arbeitsfähigkeit beschäftigen, können als therapeutische Zusatzmaßnahme eingesetzt werden [22]. Allerdings fehlt für alle diese Maßnahmen der Nachweis eines Langzeiteffekts [23–25].

Physiotherapie/Ergotherapie

Interventionen unter Zuhilfenahme physikalischer Methoden (physikalische Therapie), Bewegungs- und Übungstherapie sowie ergotherapeutische Maßnahmen (insbesondere Information der Patienten betreffend gelenkschonendes Alltagsverhalten und Einsatz von Hilfsmitteln sowie die Versorgung mit Schienen, die die Gelenksdeformitäten bereits im Ansatz verzögern sollen) sind als therapeutische Zusatzmaßnahmen einsetzbar und sollten den Patienten mit früher Arthritis ebenfalls angeboten werden [22, 26–29].

Medikamentöse Therapie

Die letzten beiden Jahrzehnte haben eine stürmische Entwicklung auf dem Gebiet der medikamentösen Therapien der Arthritiden mit sich gebracht. Die Einführung des

Methotrexat in die Therapie Ende der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts bewirkte ein radikales Umdenken und eine Umstürzung der bis dahin vorherrschenden Therapiekonzepte. Mit diesem Medikament war es erstmals möglich, bei einer Vielzahl von Patienten eine weitgehende klinische Remission zu erzielen; damit wurden auch die Destruktionen der Gelenke in ihrer Geschwindigkeit und in ihrem Ausmaß erstmals deutlich und bei einer großen Zahl der damit behandelten Patienten reduziert [30–33].

Die Einführung weiterer neuer „konventioneller“ Medikamente wie Leflunomid, der Nachweis der besseren Wirksamkeit und der darauf folgende verstärkte Einsatz von Kombinationstherapien [34–36] und zuletzt die Einführung sogenannter „Biologicals“ (rekombinante Proteine mit gezielten Angriffspunkten in der Entzündungskaskade wie dem TNF-alpha oder dem Interleukin-1) [37–42] waren weitere Meilensteine in der medikamentösen Arthritis-Therapie. Zusätzlich war auch die Entwicklung neuerer und (zumindest hinsichtlich bestimmter Nebenwirkungen) besser verträglicher nichtsteroidaler Antirheumatika ein zumindest bis vor einem knappen halben Jahr als solcher angesehener deutlicher Fortschritt in der Arthritis-Therapie. Die Entwicklung der letzten Monate hat allerdings gerade in dieser Hinsicht gezeigt, daß nicht alles, was initial als Verbesserung erscheint, einer kritischen Betrachtung auch standhält [43]. Und auch das seit über 50 Jahren in der Arthritis-Therapie etablierte Kortison hat eine Neubewertung erfahren, nachdem auch für diese Substanzklasse nachgewiesen werden konnte, daß die Entwicklung von Gelenksdestruktionen durch Kortison verzögert wird [44].

Alle diese Entwicklungen und Fortschritte wurden (man möchte sagen: selbstverständlich) bei Patienten mit etablierter Arthritis (chronische Polyarthritis, Psoriasisarthritis, M. Bechterew etc.) klinisch erprobt. Wie sieht die Datenlage in der „Früharthritis“ aus, bei der – wie gesagt – definitionsgemäß eine eindeutige Diagnose meist nicht zu stellen ist? Bisher haben nur sehr wenige Therapiestudien Patienten inkludiert, deren Diagnose nicht nach anerkannten Kriterien (z. B. des ACR) gesichert war. In einer diesbezüglich bemerkenswerten Studie aus Leeds [45] wurden 100 konsekutive Patienten mit Arthritis der Hände nach einem Stufenprotokoll (initial nichtsteroidale Antirheumatika, im Falle von Nichtansprechen intraartikuläre oder intramuskuläre Steroide und danach DMARDs) behandelt. 36% dieser Patienten hatten noch nach einem Jahr persistierende Arthritis (86% von ihnen wurden zu diesem Zeitpunkt mit DMARDs behandelt) und nur 13% hatten im ersten Jahr eine dauerhafte Remission. Charakteristischerweise war bei allen Patienten, die nach 12 Wochen in Remission waren, keine weitere Synovitis zu beobachten. Aus dieser Studie können drei wesentliche Schlüsse gezogen werden:

1. Diese Form der frühen „undifferenzierten“ Arthritis ist keine benigne Erkrankung, ablesbar an der hohen Zahl an (trotz Behandlung mit DMARDs!) persistierender Synovitis nach einem Jahr.

2. Eine Remission nach 12 Wochen war indikativ für eine dauerhafte Remission über ein Jahr, während Patienten mit persistierender Arthritis nach 12 Wochen eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines chronischen Verlaufs hatten – die kritische Phase für die Prognose einer Arthritis liegt also innerhalb von (lediglich!) 12 Wochen nach klinischer Präsentation. Jedenfalls scheint auch die in dieser Studie gewählte Strategie mit relativ frühem Einsatz von Steroiden nicht wesentlich zur Mitigierung des Verlaufs beizutragen

(allerdings existiert keine Kontrollgruppe ohne Steroide bzw. mit Placebobehandlung).

3. Die Therapiestrategie bei jener Gruppe von Patienten, die ein hohes Risiko für Entwicklung einer chronischen Synovitis aufweisen (in der Leeds-Studie: große Zahl an schmerzhaften Gelenken und positiver Rheumafaktor) muß aggressiver sein, um die Entwicklung einer persistierenden Synovitis zu verhindern.

Insbesondere der letzte Punkt beinhaltet allerdings noch völlig ungelöste therapeutische Fragen: Ist es gerechtfertigt, Patienten ohne gesicherte Diagnose dem Risiko einer aggressiveren Therapie als einer kurzdauernden Steroidgabe auszusetzen? Welche Therapie ist in so einem Fall gerechtfertigt? Was sind die Indikatoren, die bei so einem Patienten den Einsatz von z. B. Methotrexat oder einer Kombinationstherapie oder auch eines TNF-Antagonisten rechtfertigen? Was sind die Charakteristika jener Patienten, die mit „milderer“ (d. h. nebenwirkungsärmeren) Strategien ebenso gut behandelbar sind?

Diese Fragen stellen die große Herausforderung dar, die sich aus dem immer umfangreicher werdenden Wissen auf dem Gebiet der frühen Arthritis an die forschende Rheumatologie ergibt.

Früharthritis und Rheumatologie

Die klinische Diagnostik und der gezielte Einsatz serologischer und apparativer Hilfsbefunde erfordern spezielle Kenntnisse in der Erhebung und Bewertung. Diese Expertise ist lediglich durch laufendes Training und spezielle Ausbildung zu erwerben und zu bewahren. In der Folge ist die Überwachung der eingeleiteten Therapie hinsichtlich ihrer Sicherheit und Verträglichkeit und die Beurteilung des Therapieerfolgs unter Anwendung international normierter Kriterien notwendig. Dazu kommt die Tatsache, daß die Einleitung entsprechender Therapien (wie erwähnt) eine zeitkritische Dimension hat. Daher erhebt sich die Forderung, Patienten in einem frühen Arthritisstadium so rasch wie möglich einem Spezialisten (Rheumatologen) vorzustellen. Nach einem jüngst formulierten Konsens [22] wird dafür die Periode von 6 Wochen (gerechnet vom ersten Besuch des Patienten bei einem Arzt bis zur Untersuchung durch den Rheumatologen) empfohlen.

Literatur:

1. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1285–7.
2. Wick MC, Anderwald C, Weiss RJ, Imhof H, Kainberger F, Smolen JS. Radiological progression of joint damage in a longitudinal cohort of early DMARD-treated rheumatoid arthritis patients followed for 10 years. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 162–6.
3. Felson DT. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 3–38.
4. Symmons DPM, Hazes JMW, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 902–4.
5. Machold KP, Nell VPK, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian Early Arthritis Registry. *Clin Exper Rheumatol* 2003; 21: S113–S117.
6. Speyer I, Hazes JMW, Breedveld FC. Recruitment of patients with early rheumatoid arthritis – the Netherlands experience. *J Rheumatol* 1996; 23 (suppl 44): 84–5.
7. Ferraccioli GF, Della Casa-Alberighi O, Marubini E, Priolo F, Mathieu A, Fantini F et al. Is the control of disease progression within our grasp? Review of the GRISAR study. (Gruppo Reumatologi Italiani Studio Artrite Reumatoide). *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 2): 8–13.

8. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 353: 1568–73.
9. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 611–6.
10. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417–26.
11. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2278–87.
12. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357–65.
13. Schumacher HR, Habre W, Meador R, Hsia EC. Predictive factors in early arthritis: Long-Term follow-up. *Sem Arthr Rheum* 2004; 33: 264–72.
14. Nielsen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis – A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380–6.
15. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741–9.
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526–33.
17. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1232–45.
18. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Prac Res Clin Rheum* 2005; 19: 91–116.
19. The EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutic trials – ESCISIT. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. 4 ed. Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn, 2004.
20. Scott DL, Choy EHS, Greeves A, Isenberg D, Kassiror D, Rankin E et al. Standardising joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 579–82.
21. Antoni C, Kavanaugh A, Manger B, Kalden J. Standardization of joint evaluation prior to multicenter rheumatoid arthritis (RA) trials reduces variability among examiners, and may decrease erroneous enrollment. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S115.
22. EULAR/ESCISIT recommendations for early arthritis. Meeting 17. March 2005. Unpublished Work.
23. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. Long-term outcomes of an arthritis self-management programme. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1315–9.
24. Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth J, Hesselden A, King T, Evans P. A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 303–8.
25. Callahan LF, Pincus T. Education, self-care, and outcomes of rheumatic diseases: further challenges to the “biomedical model” paradigm. *Arthritis Care Res* 1997; 10: 283–88.
26. Hammond A, Lincoln N. The effect of a joint protection education programme for people with rheumatoid arthritis. *Clin Rehab* 1999; 13: 392–400.
27. Brandner VA, Rowland WC. Rehabilitation for persons with arthritis and rheumatic disorders. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 943–64.
28. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, Van Schaardenburg D, Van Kuyk MAH, van den Ende CHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthr Rheum-Arthr Care Res* 2002; 47: 672–85.
29. Ottawa Panel. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for electrotherapy and thermotherapy interventions in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004; 84: 1016–43.
30. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818–22.
31. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman BN et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 167–75.
32. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, Booma-Frankfort C, van der Veen MJ et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699–707.
33. Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (6 Suppl 18): S59–S65.
34. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137–41.
35. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–8.
36. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347–56.
37. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
38. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–63.
39. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–9.
40. Machold KP, Smolen JS. Adalimumab – a new TNF-alpha antibody for treatment of inflammatory joint disease. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 351–60.
41. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate – The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
42. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate – Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614–24.
43. Okie S. Raising the Safety Bar – The FDA's Coxib Meeting. *N Engl J Med* 2005; 352: 1283–5.
44. Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council low-dose glucocorticoid study group. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142–6.
45. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, Wakefield RJ et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3039–45.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)