

M. Schneider · M. Lelgemann · H.-H. Abholz · M. Blumenroth
C. Flügge · M. Gerken · H. Jäniche · R. Kunz · K. Krüger · W. Mau
C. Specker · M. Zellner

Interdisziplinäre Leitlinie

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

3., überarbeitete und erweiterte Auflage

Der Druck des vorliegenden Buches wurde finanziert von

 **Abbott**
Immunology



M. Schneider · M. Lelgemann · H.-H. Abholz · M. Blumenroth
C. Flügge · M. Gerken · H. Jäniche · R. Kunz · K. Krüger · W. Mau
C. Specker · M. Zellner

Interdisziplinäre Leitlinie

Management der frühen

rheumatoiden Arthritis

www.dgrh.de/leitlinien.html

3., überarbeitete und erweiterte Auflage

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Geschäftsstelle
Köpenicker Straße 48/49
Aufgang A
10179 Berlin

ISBN-13 978-3-642-23268-8 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Hinrich Küster, Heidelberg
Projektmanagement: Kerstin Barton, Heidelberg
Lektorat: Victoria Pietsch, Heidelberg
Umschlaggestaltung: wmx-design, Heidelberg
Satz und Digitalisierung der Abbildung: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN: 80061847

Gedruckt auf säurefreiem Papier 22/2122 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Für die Behandlungskonzepte der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) gibt es eindeutige Evidenz-basierte Empfehlungen. Diese sind in dieser 3. überarbeiteten Leitlinie zusammenfassend dargestellt mit dem Ziel, die Versorgung der Patienten mit früher RA zu optimieren. Weil ein zentrales Element der Versorgung dieser Patienten die frühe Erkennung der Diagnose ist, wurde in diese Version der Leitlinie ein Behandlungspfad für die Erkennung der Erkrankung integriert.

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Versorgung dieser Erkrankung Beteiligten, insbesondere auch an die Hausärzte, denen eine große Bedeutung und Verantwortung durch die Früherkennung zukommt.

Unser Ziel ist es, dass in Deutschland alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von 12 Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten, je eher desto besser.

Redaktionelle Anmerkungen

Mit dem Ziel einer besseren Lesbarkeit haben wir in der Leitlinie auf eine geschlechtsspezifische Formulierung verzichtet.

Die Autoren haben sich dafür entschieden, die begründenden Studien jeweils in den die Empfehlungen umgebenden Text einzufügen. Dieser »body of evidence« bestimmt die Empfehlung sowohl vom Inhalt als auch bezüglich der Graduierung.

↑↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die einen eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen.

↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien zugrunde mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und/oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko.



Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensgruppe.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie | 2 |
| 1.2 | Krankheitsverlauf/Prognose | 2 |
| 1.3 | Begründung der Leitlinie | 3 |
| 1.4 | Ziel/Adressaten der Leitlinie | 3 |
| 2 | Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) | 5 |
| 2.1 | Symptome | 6 |
| 2.2 | Klinischer Befund | 7 |
| 2.3 | Technische Untersuchungen | 7 |
| 2.3.1 | Laboruntersuchungen | 7 |
| 2.3.2 | Bildgebende Verfahren | 8 |
| 2.4 | Empfohlene Diagnostik | 9 |
| 2.5 | Prädiktionsmodell für eine frühe RA | 11 |
| 2.6 | Diagnostischer Algorithmus | 12 |
| 3 | Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis | 13 |
| 3.1 | Zielsetzung | 14 |
| 3.2 | Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis | 14 |
| 3.3 | Anamnese | 14 |
| 3.4 | Problemorientierte Untersuchung | 15 |
| 3.5 | Ergänzende Diagnostik | 15 |
| 3.6 | Überweisungskriterien | 15 |
| 3.7 | Überbrückende Therapie | 15 |
| 3.8 | Kooperation zwischen Rheumatologen und Hausarzt/Orthopäden | 16 |
| 4 | Prinzipien der Therapie | 17 |
| 4.1 | Früher Therapiebeginn | 18 |
| 4.2 | Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation | 19 |
| 4.3 | Dokumentation | 20 |
| 5 | Medikamentöse Therapie | 21 |
| 5.1 | Antirheumatika – Klassische DMARDs | 22 |
| 5.1.1 | Evaluation – Übersicht | 23 |
| 5.1.2 | Zeitpunkt des Therapiebeginns | 23 |
| 5.1.3 | Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer | 24 |
| 5.1.4 | Wirksamkeit | 25 |
| 5.1.5 | Klassische DMARD – Monotherapie | 25 |
| 5.1.6 | DMARD-Kombinationstherapie | 31 |
| 5.1.7 | DMARD-Therapiestrategien | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.1.8 | Wahl der Basistherapie | 38 |
| 5.1.9 | Therapie-Sicherheit | 39 |
| 5.1.10 | Glucocorticoide | 40 |
| 5.1.11 | Intraartikuläre Therapie | 42 |
| 5.2 | Symptomatische Medikamentöse Therapie | 43 |
| 5.2.1 | Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) | 43 |
| 5.2.2 | Wirksamkeit | 43 |
| 5.2.3 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | 43 |
| 5.3 | Analgetika | 45 |
| 5.3.1 | Nicht-Opioide | 45 |
| 5.3.2 | Opioideanalgetika | 46 |
| 6 | Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung | 47 |
| 6.1 | Physiotherapie | 48 |
| 6.1.1 | Bewegungstherapie inkl. Krankengymnastik und Sporttherapie | 48 |
| 6.1.2 | Hydro-, Thermo-, Laser-, Elektro-, Ultraschall-Therapie und Massage | 49 |
| 6.2 | Sport | 49 |
| 6.3 | Ergotherapie | 50 |
| 6.4 | Orthopädische Schuhversorgung | 50 |
| 6.5 | Psychologische Interventionen | 51 |
| 6.6 | Patienteninformation / Patientenschulung | 51 |
| 7 | Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis | 53 |
| 7.1 | Akupunktur | 54 |
| 7.2 | TENS | 54 |
| 7.3 | Tai Chi | 54 |
| 7.4 | Ayurveda | 54 |
| 7.5 | Radon Therapie | 54 |
| 7.6 | Ernährung | 55 |
| 7.7 | Phytotherapeutika | 55 |
| 7.8 | Homöopathie | 55 |
| 7.9 | Zusammenfassung | 55 |
| 8 | Patienteninformation | 56 |
| 8.1 | Was bedeutet die Erkrankung für mich? | 57 |
| 8.1.1 | Frühe Rheumatoide Arthritis – Um welche Erkrankung handelt es sich? | 58 |
| 8.1.2 | Was ist ein Gelenk? | 58 |
| 8.1.3 | Was ist der Auslöser der Erkrankung? | 58 |
| 8.1.4 | Welches sind die Folgen der RA, wenn sie unbehandelt bleibt? | 59 |
| 8.1.5 | Therapieziel | 59 |
| 8.1.6 | Warum früh zum Rheumatologen gehen? | 59 |
| 8.1.7 | Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognose) | 59 |
| 8.1.8 | Seelische Belastung | 59 |

| | |
|--|----|
| 8.2 Was kann mein Arzt für mich tun? | 60 |
| 8.2.1 Klinische Untersuchung durch den Rheumatologen | 60 |
| 8.2.2 Labor | 60 |
| 8.2.3 Bildgebung | 61 |
| 8.2.4 Prinzipien der Therapie | 62 |
| 8.3 Nicht-Medikamentöse Therapie | 64 |
| 8.3.1 Multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation | 64 |
| 8.3.2 Psychologische Unterstützung | 65 |
| 8.3.3 Patienteninformation/ Patientenschulung | 65 |
| 8.4 Dokumentation der Krankheitsaktivität | 65 |
| 8.5 Was kann ich selber tun? | 66 |
| 8.6 Wo finden Sie weitere Unterstützung und Informationen? | 66 |
| 8.7 Ergänzende Verfahren | 66 |
| 8.8 Rheumatologischer Akutfall | 66 |
| 8.9 Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen | 67 |
| 8.10 Glossar Patienteninformation | 67 |
| | |
| 9 Leitlinienreport | 70 |
| 9.1 Einleitung | 71 |
| 9.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie | 71 |
| 9.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen | 72 |
| 9.4 Empfehlungserarbeitung | 73 |
| 9.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen | 73 |
| 9.4.2 Systematische Literaturrecherche / Auswahl der Evidenz | 73 |
| 9.4.3 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität | 74 |
| 9.4.4 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise | 74 |
| 9.4.5 Sicherheit NSAR-Recherche | 82 |
| 9.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung | 83 |
| 9.4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung | 83 |
| 9.5 Redaktionelle Unabhängigkeit | 84 |
| 9.6 Verbreitung und Implementierung | 84 |
| 9.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 84 |
| 9.8 Literatur | 85 |
| | |
| Kurzfassung und Abstimmungsergebnisse | 86 |
| | |
| Anhang | 91 |
| Anhang 1 | 92 |
| Klassifikationskriterien der RA | 92 |
| Anhang 2 | 93 |
| ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010. | 93 |
| Anhang 3 | 94 |
| Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis | 94 |
| Anhang 4 | 95 |
| Health Assessment Questionnaire – HAQ Fragebogen zum Gesundheitszustand | 95 |

| | |
|--|-----|
| Anhang 5 | 97 |
| Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie | 97 |
| Anhang 6 | 98 |
| Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH | 98 |
| Anhang 7 | 99 |
| 7a: Studienübersicht und Qualitätsbewertung (DMARD) | 99 |
| 7b: Evidenztabellen (DMARD) | 108 |
| Anhang 8 | 134 |
| Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links) | 134 |
| Anhang 9 | 135 |
| Abkürzungsverzeichnis: | 135 |
| Darlegung potentieller Interessenkonflikte | 136 |
| Kommissionsmitglieder | 141 |
| Literatur | 143 |

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die bei unzureichender – das heißt auch verzögert beginnender – Behandlung durch Befall der Gelenke zu chronischen Schmerzen, Funktionseinschränkungen und eingeschränkter Lebensqualität führt. Auch wenn bis heute die individuelle Ursache der rheumatoiden Arthritis nicht festzustellen ist, ermöglichen die aktuell verfügbaren Therapiestrategien eine Kontrolle des Krankheitsprozesses und verhindern so die Gelenkzerstörung. Zentrale Elemente dieser Strategien sind eine frühe Diagnosesicherung der RA und das Erzielen einer Krankheitsremission, das heißt eine weitgehende Kontrolle der Krankheitsaktivität und damit die Erhaltung der Alltagsaktivitäten der Betroffenen und Teilhabe am sozialen Leben.

Hier setzt diese Leitlinie an, die auf das Management der frühen RA fokussiert, da in diesem Bereich in Deutschland das größte Optimierungspotenzial besteht.

Zentrale Elemente einer frühen Diagnose sind das Erkennen richtungweisender Symptome, deren korrekte Zuordnung und vor allem die Kenntnis, dass die frühe Diagnose und Therapie einen lebenslangen Unterschied für die Betroffenen machen kann. Deshalb wurde die Leitlinie in ihrer 3. Auflage um einen Leitfaden zur frühen Diagnosefindung erweitert.

1.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) hat eine Prävalenz von 0,5–1%, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 34/100.000 pro Jahr bis zu 83/100.000 pro Jahr (Angaben für Frauen).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis abgenommen hat. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern im Alter von 65–75 Jahren (Symmons 2002).

Die rheumatoide Arthritis führt zu schmerzhaften, geschwollenen Gelenken mit Bewegungseinschränkungen und fortschreitender Gelenkzerstörung. In den ersten 10 Jahren der Erkrankung erleiden etwa die Hälfte aller Patienten schwere Einschränkungen ihrer Funktionsfähigkeit (Young 2000). Zwar scheint der Schweregrad der Erkrankung insgesamt abgenommen zu haben, dennoch besteht weiter eine erhöhte Mortalität (Meune 2009; Radovits 2010). Der Verlust sozialer und finanzieller Selbständigkeit stellt für die Patienten ein großes Problem dar.

1.2 Krankheitsverlauf/Prognose

Die Manifestationen der RA zu Beginn und im Krankheitsverlauf sind individuell sehr unterschiedlich, was die Diagnose erschwert. Eine Prognoseabschätzung ist zu Beginn der Erkrankung für den einzelnen Patienten bisher nur begrenzt möglich.

Das Ziel der Beurteilung der individuellen Erkrankung ist es eine Prognose-adaptierte Behandlung einzuleiten. Dabei gilt es z.B. selbstlimitierende von milden Verläufen zu unterscheiden, die auf eine klassische krankheitsmodifizierende Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit ansprechen. Darüber hinaus gilt es diejenigen Patienten zu identifizieren, die zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eine Biologikatherapie benötigen. Zusätzlich gilt es das optimale Maß an multidisziplinärer Behandlung und Rehabilitation für den einzelnen zu finden und anzuwenden. Bei allem Bestreben nach

1.4 · Ziel/Adressaten der Leitlinie

einem frühen Beginn der krankheitsmodifizierende Therapie gilt es ebenso, Betroffene vor unnötigen Therapien zu bewahren.

Prognostisch ungünstige Faktoren sind (Wolfe 1998; Symmons 2002; Nyhall-Wahlin 2006; Gorman 2006; Visser 2002; Boire 2005; van der Helm-van Mil 2008; Nell 2005; Schellekens 2000; Nielsen 2005; Vittecoq 2004; van der Helm-van Mil 2007):

- positiver Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
- höheres Alter bei Beginn der Erkrankung (> 60 Jahre)
- weibliches Geschlecht: Frauen erleiden eine größere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit und die krankheitsbedingte Mortalität ist höher
- fehlende soziale Bezugssysteme, schlechte ökonomische Bedingungen
- niedriges Bildungsniveau
- Rauchen
- bereits eingetretene knöcherne Destruktion (Erosionen, Knochenödem)
- und ein verzögerter Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

1.3 Begründung der Leitlinie

Trotz geringer Inzidenz hat die rheumatoide Arthritis (RA) auf Grund der Schwere der Erkrankung und des chronischen Verlaufes eine erhebliche Bedeutung für jeden Betroffenen und die Gesellschaft. Das früher übliche Schema einer langsam stufenweisen Eskalation der medikamentösen Therapie ist in den letzten Jahren abgelöst worden von einer Strategie, deren Ziel von Beginn an eine Kontrolle der Krankheitsaktivität – eine Krankheitsremission – ist. Der frühzeitige Beginn einer solchen Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen und eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität sind entscheidend für die weitere Prognose (Machold 1998; Emery 1995).

Um dieses sog. »window of opportunity« zu nutzen, soll bei Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Symptome eine krankheitsmodifizierende Therapie begonnen werden (O'Dell 2002; Boers 2003). Das gelingt in Deutschland nur bei etwa ¼ der Betroffenen (Westhoff 2010). Das Ziel ist zu erreichen, wenn möglichst frühzeitig die ersten Krankheitssignale richtig gedeutet werden, die Betroffenen zeitnah zum Rheumatologen überwiesen werden und unverzüglich eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten, wenn diese indiziert ist.

1.4 Ziel/Adressaten der Leitlinie

Das Ziel dieser Leitlinie ist, dass in Deutschland alle Betroffenen eine realistische Möglichkeit für eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer krankheitsmodifizierenden und bei Bedarf multidisziplinären Therapie haben. Sie richtet sich in erster Linie an alle primär versorgenden Ärzte, also Hausärzte, hausärztliche Internisten und Orthopäden. Auch alle weiteren an einer koordinierten, problemorientierten Versorgung von Rheumapatienten beteiligten Fachgruppen sind Adressaten. Neben den internistischen Rheumatologen gehören hierzu u.a. orthopädische Rheumatologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen sowie Kranken- und Rentenversicherungen. Hier dient die Leitlinie unter anderem der Verbesserung von Organisationsabläufen, z.B.

einer schnelleren Übernahme von Patienten, die mit dem Verdacht auf eine RA zugewiesen werden. Darüber hinaus soll die Leitlinie dazu beitragen, diejenigen Informationen, welche der Patient im Rahmen der Versorgung durch das multidisziplinäre Team erhält, zu synchronisieren.

Da im heutigen Gesundheitssystem der informierte Patient entscheidend zum Erfolg seiner Behandlung beitragen kann, enthält die beigefügte Patienteninformation alle in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA)

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems gehören zu den häufigsten und kostenträchtigen Leiden in Deutschland und geben häufig Anlass einen Arzt aufzusuchen (Robert Koch-Institut). Die muskuloskelettalen Beschwerden können vielfältigste, auch nicht rheumatologische Ursachen haben. Entscheidend für die Erkennung einer frühen rheumatoiden Arthritis (ERA, early rheumatoid arthritis) ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und einer reinen Arthralgie, also Gelenksbeschwerden z.B. bei degenerativen Gelenkveränderungen. Wesentlich hierfür sind die sorgfältige Anamneseerhebung und die körperliche Untersuchung. Weitere diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung dienen dann zielgerichtet der Bestätigung der Diagnose, deren Ausschluss oder der Abklärung von Differentialdiagnosen (Combe 2007).

Während eine etablierte RA recht einfach zu diagnostizieren ist, kann sich diese Erkrankung in frühen Phasen noch diskret, atypisch oder nur vorübergehend symptomatisch zeigen (Combe 2007). Studien, welche Prädiktoren für den Übergang einer frühen, undifferenzierten Arthritis (UA) in eine persistierende oder destruierende entzündliche Gelenkerkrankung untersuchten, konnten die Bedeutung anamnestischer (Dauer und Lokalisation der Beschwerden), klinischer (Befund und Verteilung von Synovitiden) und serologischer (Nachweis von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide) Befunde für die Diagnose einer ERA aufzeigen (Combe 2007; Emery 2002).

Die neuen Klassifikationskriterien, welche das American College for Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) in 2010 gemeinsam veröffentlicht haben (Aletaha 2010) [Anhang 2] sollen, im Gegensatz zu den bisherigen Klassifikationskriterien für die RA (Arnett 1988) [Anhang 1], eine frühe Diagnose bei noch UA erleichtern, damit eine krankheitsmodifizierende Therapie möglichst früh eingeleitet wird und so irreversible Krankheitsfolgen verhindert werden.

2.1 Symptome

Ein typischer Patient mit einer RA beschreibt folgende Symptome: Schmerz, Schwellung und Steifheit von Hand-, Fingergrund-, Fingermittel- und/oder Zehengrundgelenken. Grippe-ähnliche Allgemeinsymptome treten nicht selten begleitend auf.

Bestehen die Symptome einer Synovitis (Gelenkschwellung) mindestens 6 Wochen, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer frühen RA und bei einer Persistenz von mehr als 3–6 Monaten ist eine RA wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vorliegen (Emery 2002). Typisch für die etablierte RA ist das polytope (mindestens 3 Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster (Bukhari 2002).

Die Wahrscheinlichkeit, eine RA zu entwickeln, steigt mit der Zahl der betroffenen Gelenke und deren Verteilung auf die 4 Extremitäten (Symmetrie sowie Hände und Füße) sowie der Dauer der Morgensteifigkeit über 60 Minuten (Visser 2002; van der Helm-van Mil 2007; van der Helm-van Mil 2008), die über Tag – auch nach Ruhephasen – nicht wieder eintritt (im Gegensatz zur rezidivierenden Gelenksteife und den wiederkehrenden Anlaufschmerzen nach kurzen Ruhephasen bei der Arthrose). Die typische Arthritis bereitet auch in Ruhe Beschwerden, bei der Arthrose sind diese vorwiegend belastungs- und bewegungsabhängig.

In der Frühphase der Erkrankung können auch mittlere und große Gelenke betroffen sein. Die Fingerendgelenke, Daumensattelgelenke und Großzehengrundgelenke werden bei der Beurteilung nach den neuen Klassifikationskriterien der RA ausdrücklich nicht berücksichtigt, da diese häufig osteoarthrotisch verändert sind (Aletaha 2010)[Anhang 2].

2.2 Klinischer Befund

Auch wenn nur ein einzelnes Gelenk als betroffen geschildert wird, sollte auf Pathologika anderer Gelenke oder anderer Organsysteme (z.B. der Haut) geachtet werden, weil über solche Befunde die Einordnung des Krankheitsbildes erleichtert werden kann.

Die **körperliche Untersuchung** (■ Tab. 1) zeigt meist eine Schwellung (Synovitis) und Schmerzangabe bei Druck bzw. Prüfung der maximalen Beweglichkeit der Hand-, Fingergrund- und/oder Fingermittegelenke. Die Gelenkschwellung ist als »prallelastische« Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis, Synovialitis) bedingt ist (Combe 2007). Hierbei ist auch auf weitere Entzündungszeichen wie Rötung und Überwärmung zu achten.

Im Bereich der Fingergrund- und Zehengrundgelenke ist oft ein sog. Querdruckschmerz (seitliches Zusammendrücken der Gelenke mittels der Untersucherhand) festzustellen.

Demgegenüber finden sich bei der Arthrose eine Deformierung und eine »knochenharte« Auftreibung des Gelenkes (Osteophyten), die auf Druck nicht nachgibt. Im Bereich der Hände ist diese besonders leicht zu erkennen an den Fingerend- (sog. Heberden-Arthrose) oder -mittelgelenken (sog. Bouchard-Arthrose). Bei den »aktivierten« Arthrosen entstehen durch Überbeanspruchung der Gelenke (z.B. der Knie nach langem Gehen) auch »Reizergüsse«, die sich aber bei Schonung innerhalb weniger Tage wieder resorbieren. Die Ergussbildung bei der Arthritis ist hingegen weitgehend unabhängig von der Belastung.

2.3 Technische Untersuchungen

Ein einzelner beweisender diagnostischer Test für die RA existiert nicht. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen müssen zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose verwendet werden.

2.3.1 Laboruntersuchungen

Patienten mit einer etablierten RA weisen meist **unspezifische serologische Entzündungszeichen** (BSG, CRP) auf, die dann auch gut die Krankheitsaktivität widerspiegeln (Sokka 2009). Eine gesteigerte sog. Akut-Phase-Reaktion (meist erfasst durch ein erhöhtes CRP) korreliert dabei auch mit einem progressiv destruierenden Verlauf der Erkrankung. Ihr Rückgang unter Therapie ist ein Zeichen des guten therapeutischen Ansprechens und ein Surrogatmarker für eine Unterdrückung der destruktiven Potenz der RA. Ein Fehlen solcher unspezifischer Entzündungszeichen macht eine RA zwar unwahrscheinlich (Young 2000), schließt sie aber, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, auch nicht gänzlich aus. Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung der BSG und des CRP unspezifisch und somit keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer RA sind.

Spezifische Labortests, welche die Diagnose einer RA erhärten, sind Untersuchungen auf Antikörper (AK) gegen cyclische citrullinierte Peptide und auf IgM-Rheumafaktoren.

IgM-Rheumafaktoren (RF) sind in ca. 65–80% der RA-Patienten, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und in bis zu 5% bei Gesunden zu finden. Die Spezifität von IgM-Rheumafaktoren für eine RA liegt im ELISA-Testverfahren bei ca. 80%, die Sensitivität bei ca. 70% (Saraux 2002).

Als **Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)** werden (bislang) solche gegen cyclisches Citrullin (CCP), mutiertes (MCV) und nicht mutiertes (Sa) citrulliniertes Vimentin sowie gegen citrulliniertes Fibrinogen zusammengefasst, die auch eine weitgehende Kreuzreaktivität aufweisen (Ioan-Facsinay 2010). Über 90% der Untersuchungen zur Bedeutung der ACPA für die Diagnose und Prognose der RA basieren auf der Bestimmung von CCP-Ak (meist anti-CCP-2-Ak). Ob andere ACPA eine über die der CCP-Ak hinausgehende Bedeutung haben, ist bisher nicht geklärt, allerdings haben die neuen Klassifikationskriterien den Begriff ACPA gewählt (van der Linden 2009; Damjanovska 2010; Bang 2007; Syversen 2010; Luime 2010; Mathsson 2008; Innala 2008).

CCP-Ak sind für die Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (64–76%) wie der Rheumafaktor (64–86%), sie sind aber mit über 95% deutlich spezifischer als der (IgM-) Rheumafaktor (84–90%) (Nishimura 2007; Whiting 2010; Bas 2002; van Boekel 2002; Lindqvist 2005; van Gaalen 2004; Kastbom 2004; Berglin 2006; Nell 2005; Ronnelid 2005)

Der Nachweis von CCP-AK kann der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen (Rantapaa-Dahlqvist 2003; Nielen 2004) und hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. (Die Angaben zu der Odds-Ratio (OR) für CCP-Ak+ schwanken je nach untersuchtem Kollektiv (sehr frühe, frühe, undifferenzierte Arthritis) zwischen 58 und 8 gegenüber 29 bis 5,6 für den Rheumafaktor (Mjaavatten 2009; van Gaalen 2004; Symmons 2002; Young 2000) und die positive Likelihood-Ratio für die Entwicklung einer RA lag in den beiden o.g. Metaanalysen (Nishimura 2007; Whiting 2010) zwischen 21 und 13 für CCP-Ak gegenüber 5 bis 3 für den Rheumafaktor.

CCP-Ak sind bei früher RA auch ein Indikator für einen schwereren, insbesondere erosiv-destruierenden Verlauf (Nishimura 2007; Syversen 2008; Wolfe 1998; Emery 1995; Machold 1998). Eine Änderung des CCP-Ak Status ist bei etablierter Erkrankung selten und die Titerhöhe der CCP-Ak eignet sich nicht als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung der RA (Sanmarti 2007; Kastbom 2004; Ronnelid 2005).

Die Bestimmung weiterer Auto-Ak (z.B. ANA) dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluss anderer, klinisch manchmal ähnlich verlaufender rheumatischer Erkrankungen (z.B. Kollagenosen).

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung, insbesondere die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße (ggfs. mit Schrägaufnahmen), ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik bei RA. Das Vorliegen typischer erosiver Gelenkveränderungen in einem der Prädilektionsgelenke s. Erläuterung zu **Tab. 1**) ist schon alleine beweisend für eine RA (Aletaha 2010), aber kein Zeichen der *frühen* Phase (ERA). Auch eine aggressiv erosiv verlaufende RA benötigt für die Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen 6–24 Monate (Machold 2002; Sanmarti 2007). Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer ERA keinesfalls aus. Bei einer Beschwerdedauer von im Mittel 8 Wochen haben lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen (Machold 2002).

Andere Methoden der Bildgebung wie Szintigraphie, Gelenksonographie (einschließlich Power-Doppler (PWD)) und Kernspintomographie erlauben zum Teil eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen (Sonographie, MRT), die bessere Darstellung von Knochenstoffwechseleränderungen (MRT, Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT) (Hetland

2009; Joshua 2007; Ostergaard 2008). Inzwischen gelten der Nachweis einer vermehrten Vaskularisierung in der proliferierten Gelenkschleimhaut in der PWD-Sonographie und der Nachweis eines gelenknahen Knochenödems in der MRT als früheste Zeichen noch reversibler struktureller Veränderungen der rheumatoiden Arthritis (Strunk 2010; Joshua 2006). Allerdings fehlen bisher Kriterien und Studien, die eine Nutzung von Gelenksonographie und Kernspintomographie für die Diagnosesicherung erlauben (Combe 2007).

2.4 Empfohlene Diagnostik

■ Tab. 1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

| Anamnese: | Körperliche Untersuchung: |
|---|---|
| <p>Schmerz</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?) ■ Morgensteife ≥ 60 Min ■ allgemeines Krankheitsgefühl bis hin zu subfebrilen Temperaturen | <p>Schwellung > 2 Gelenke</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Differenzierung: Schwellung (RA verdächtig) oder knöcherne Auftreibung/Deformierung? ■ polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädilektionsregionen (HG, MCP, PIP, MTP) ■ Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen bedingt) ■ extraartikuläre Manifestationen (z.B. Rheumaknoten) |

Klinisch richtungsweisender Befund für die Verdachtsdiagnose RA:

- **Mehr als 2 betroffene Gelenke seit ≥6 Wochen,**
- **polyartikuläres symmetrisches Verteilungsmuster und**
- **Morgensteife ≥60 Minuten.**

Stellen Sie Patienten mit persistierenden Gelenkschwellungen (z.B. länger als 6 Wochen) in mehr als 2 Gelenken unter dem Verdacht auf eine frühe rheumatoide Arthritis einem Rheumatologen vor



Diese Empfehlung gilt unabhängig von den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten technischen Untersuchungen (■ Tab. 2), die der weiteren Diagnosesicherung dienen und ggfs. auch erst vom Rheumatologen veranlasst werden.

■ **Tab. 2** Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA. a) Laboruntersuchungen

| | |
|--|---|
| Blutsenkung (BSG) | häufig erhöht bei der (unbehandelten) RA, aber unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen) |
| C-reaktives Protein (CRP) | quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), ansonsten aber genauso unspezifisch wie die BSG. |
| Blutbild | bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär, Thrombozytose) |
| IgM-Rheumafaktor (RF) | positiv bei 65–80 % der RA-Patienten; 55-85% bei ERA . Spezifität ca. 80% da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten, niedrig) auch bei Normalpersonen nachweisbar. |
| Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) | hochspezifisch für die RA (>95%) und dabei genauso sensitiv (64-86%) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen (RA) und prädiktiv für einen erosiven Verlauf. |
| Urinuntersuchung | Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z.B. Kollagenosen) |
| Antinukleäre-Ak (ANA) | differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z.B. SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen |
| Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA) | differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z.B. M. Wegener) |
| HLA-B27 | differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritis |
| Harnsäure/Gelenkpunktat | Abgrenzung zur polyarthrikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritis (meist einzelne, große Gelenke) |

Richtungsweisende Laborbefunde für die RA sind: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von Rheumafaktoren und/oder Nachweis von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA).

Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis BSG, CRP, ACPA und Rheumafaktor



■ **Tab. 2** Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA. b) Bildgebung

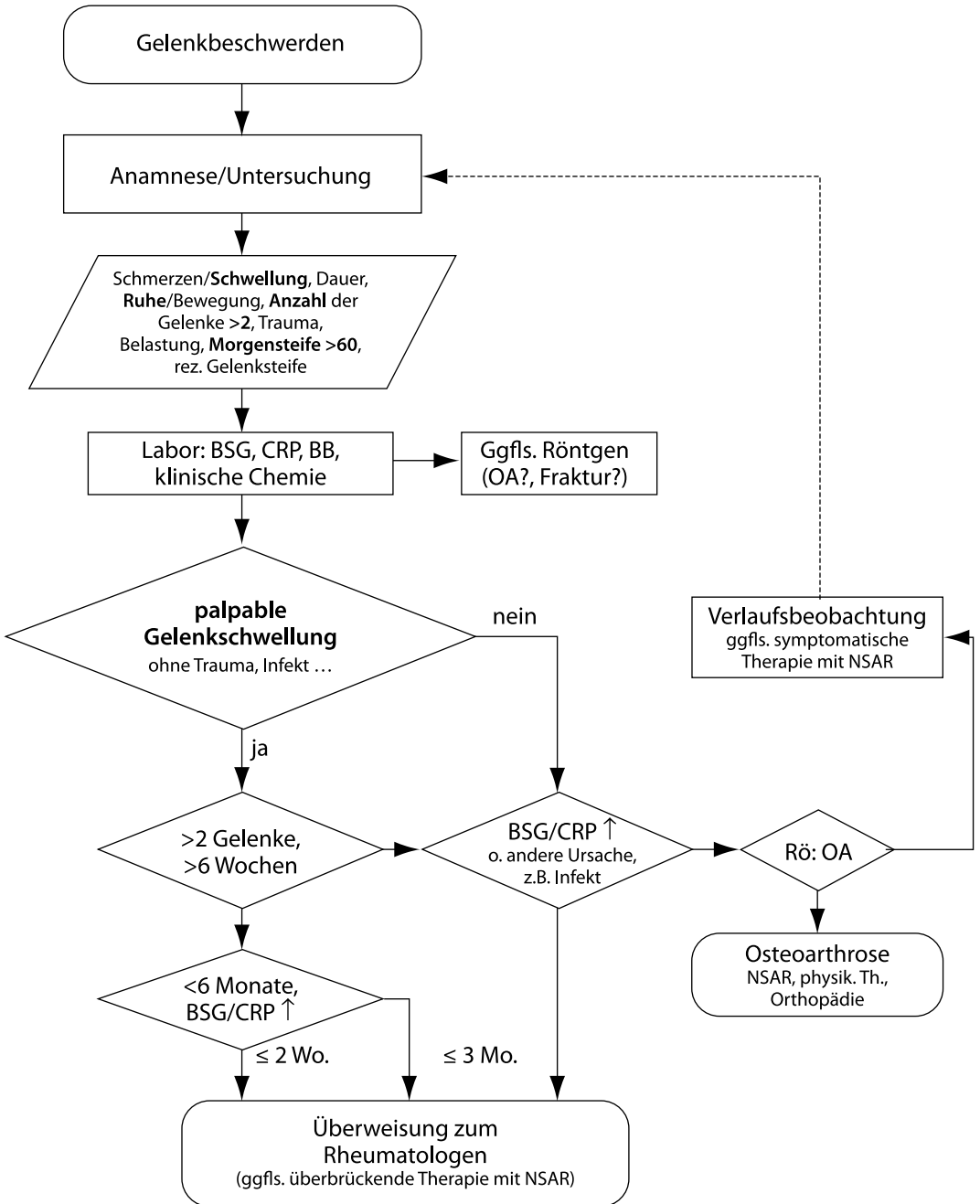
| | |
|----------------------|--|
| Röntgen | Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovlare Aufnahmen (ggfs. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen. Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung. |
| Sonographie | Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes. |
| Szintigraphie | Nachweis und Verteilung von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels unabhängig von deren Ursache (nicht spezifisch für RA). Indikationsstellung durch Rheumatologen. |
| MRT | Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln. Kein Routineverfahren. Indikationsstellung durch Rheumatologen. |

2.5 Prädiktionsmodell für eine frühe RA

| Klinische Symptome | | Serologie | | |
|--|-----|-----------|----------|-----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Synovitiden in mehr als 2 Gelenkregionen ■ Dauer >6 Wochen ■ Morgensteife ≥60 min | | RF + | CCP-Ak + | RF und CCP-Ak + |
| Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis: | 46% | 71% | 80% | 92% |
| davon werden erosiv: | 52% | 78% | 86% | 95% |

Diese Wahrscheinlichkeiten entstammen einem Prädiktionsmodell, welches in einer spezialisierten Ambulanz für Patienten mit früher Arthritis in den Niederlanden entwickelt wurde. Eingeschlossen waren Patienten, die von den betreuenden Hausärzten auf Grund von mindestens zwei der folgenden Symptome überwiesen worden waren: Gelenkschmerz, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Alle Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (Visser 2002). Es handelt sich also um eine Selektion von Patienten, welche einen Einfluss auf die (Prätest-) Wahrscheinlichkeiten hat, der nicht genau bestimmbar ist. Ohne jegliche Selektion sind die Prozentsätze deutlich geringer.

2.6 Diagnostischer Algorithmus



Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis

Der Hausarzt (im Rahmen dieses Versorgungspfades wird auch der wegen muskulo-skelettaler Beschwerden häufig primär kontaktierte niedergelassene Orthopäde hierunter verstanden) erfüllt in der Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und Beschwerden mehrere unersetzbare Funktionen (2008):

1. Frühzeitige Identifikation und Überweisung der Patienten, die einer spezialisierten Diagnostik und/oder Therapie bedürfen.
2. Fachgerechte Versorgung von Patienten mit unspezifischen Beschwerden des Bewegungsapparates, insbesondere bei Verschleißkrankheiten oder chronischen Schmerzstörungen.
3. Mitbehandlung von Rheumapatienten, deren Versorgung vom Rheumatologen koordiniert wird, bspw. bei der Durchführung notwendiger Kontrollen einer laufenden Behandlung.
4. Erkennung und Erstversorgung von Notfällen und Komplikationen, Beratung von Patienten vor und nach Konsultationen von Spezialisten, Beobachtung und Förderung der Patientencompliance, Behandlung von Begleit- und Folgeerkrankungen.

Zu erkennen, wer dem Rheumatologen vorgestellt werden sollte und wie dringlich dies zu erfolgen hat, ist eine wichtige Aufgabe des Hausarztes.

3.1 Zielsetzung

Der Versorgungspfad für die **frühe Arthritis** soll:

1. einen Algorithmus des diagnostischen Vorgehens bei V.a. eine frühe Arthritis anhand von klinischen Symptomen und (einfachen) Zusatzuntersuchungen in der primärärztlichen Versorgung (Hausärzte/Orthopäden) liefern,
2. Indikatoren für die Überweisung zum Spezialisten (Rheumatologen) definieren, einschließlich Kriterien zur notfallmäßigen Vorstellung und
3. Empfehlung zu einer ersten, überbrückenden Therapie geben.

3.2 Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems können vielfältigste, auch nicht rheumatologische Ursachen haben. Entscheidend für die richtige Erkennung einer frühen Arthritis ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und einer reinen Arthralgie bei z.B. degenerativen Gelenkveränderungen.

3.3 Anamnese

Anamnestische Differenzierungsmerkmale sind: die Dauer, seit wann eine Gelenkschwellung (nicht nur Gelenkschmerzen) besteht, ob diese undulierend verläuft, nur eines, wenige oder viele Gelenke betrifft, ob sie im Anschluss an ein Trauma und ob sie spontan oder nur nach (übermäßiger) Belastung aufgetreten ist.

Hinweis für eine entzündliche Genese ist eine Morgensteifigkeit von mehr als 60 Minuten Dauer.

3.4 Problemorientierte Untersuchung

Auch wenn nur ein einzelnes Gelenk als betroffen geschildert wird, sollte auf Pathologika anderer Gelenke oder anderer Organsysteme (z.B. der Haut) geachtet werden, weil über solche Befunde die Einordnung des Krankheitsbildes erleichtert wird.

Typisch für eine Arthritis ist eine palpable, weiche, »elastische« Schwellung eines Gelenkes, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis, Synovialitis) bedingt ist, begleitet von Schmerzen und Gelenksteife (Combe 2007).

3.5 Ergänzende Diagnostik

Bei jeder Gelenkschwellung sollten Entzündungsparameter (BSG, CRP), ein Blutbild sowie Leber- und Nierenwerte bestimmt werden (ggf. sind auch CK, LDH und Harnsäure sinnvoll). Eine Gelenkschwellung mit humoralen Entzündungszeichen ist ernster zu werten und spricht eher für eine chronische Arthritis, als eine ohne solche Anzeichen (Combe 2007).

Eine Röntgenuntersuchung dient in der frühen Phase einer Gelenkschwellung nur dem Ausschluss von Frakturen oder anderen Knochenprozessen. Radiologisch sind Frühzeichen einer Arthritis nicht zu erkennen.

Bei Verdacht auf eine septische Arthritis (Traumata, vorherige Eingriffe, Diabetiker, immunsupprimierte Patienten, klinischer Befund einer hochfloriden Monarthritis, Fieber) sollte unverzüglich eine diagnostische Gelenkpunktion erfolgen (→ ggfs. hierzu Überweisung zum Orthopäden oder Rheumatologen).

3.6 Überweisungskriterien

Patienten sollten vor allem dann einem internistischen Rheumatologen unter V.a. eine frühe Arthritis vorgestellt werden, wenn die Gelenkschwellung

- mehrere Gelenke betrifft, länger als 6 Wochen besteht und eine andere Genese (z.B. Trauma, Gicht) nicht offensichtlich ist.
- Eine schnelle Überweisung (innerhalb von ca. 2 Wochen), soll erfolgen bei Einschränkung der körperlichen Alltagsbewältigung oder Teilhabe sowie deutlichen humoralen Entzündungszeichen.
- Ein Verlust der Geh- oder Selbstversorgungsfähigkeit sowie ausgeprägte Allgemeinsymptome (Anämie, Fieber, vaskulitische Hautveränderungen) und starke Schmerzen stellen eine Indikation zur stationären Aufnahme in einer rheumatologischen Fachabteilung dar.

3.7 Überbrückende Therapie

Eine symptomatische Therapie mit oralen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Analgetika kann bei entsprechenden Beschwerden, z.B. auch überbrückend und bedarfsorientiert eingesetzt werden.

Von der Einleitung einer Corticosteroidtherapie ohne gesicherte Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung wird ausdrücklich abgeraten. Eine solche Therapie sollte auch nicht »ex juvantibus« erfolgen, bevor nicht eine spezielle rheumatologische Untersuchung erfolgt ist, da hierdurch die Diagnostik und Differentialdiagnostik behindert werden kann.

3.8 Kooperation zwischen Rheumatologen und Hausarzt/Orthopäden

Wenn durch den Rheumatologen eine Diagnose gestellt und ggf. eine Therapie begonnen oder vorgeschlagen wurde, sollte dieser den Patienten zum Primärarzt zurück überweisen, soweit sich dieser in der Lage sieht, die begonnene Therapie fortzuführen, zu überwachen und den Verlauf der Erkrankung zu kontrollieren.

Prinzipien der Therapie

4.1 Früher Therapiebeginn

Patienten mit RA entwickeln im Verlauf eine progrediente Gelenkerstörung, die zu Funktionsverlust und Einschränkungen der Lebensqualität beiträgt. Die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion schreitet zu Beginn der Erkrankung nicht nur am stärksten fort, sondern ist zu diesem Zeitpunkt auch am besten durch eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMARD = Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) zu inhibieren. Die Krankheitsremission – dokumentiert über eine dauerhaft kontrollierte Krankheitsaktivität oder anhand der ACR Remissionskriterien (siehe Anhang 3) – ist das Ziel dieser Therapie. Zu Beginn der Erkrankung lässt sich häufiger eine Remission erreichen als in späteren Phasen (van der Kooij 2009; Mottonen 2002). DMARDs können die Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust an Funktion stoppen, die Langzeitprognose wird nach dem heutigen Kenntnisstand durch eine frühzeitige, d.h. innerhalb 6 Monaten nach Beschwerdebeginn eingeleitete Behandlung mit einer sog. Basistherapie durch Einsatz von DMARDs, entscheidend verbessert.

- Etwa die Hälfte der Patienten mit noch undifferenzierter Arthritis und 2/3 aller Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (RA, chronischen Polyarthritits) entwickeln im Verlauf von 5 Jahren eine wesentliche Funktionseinschränkung (van Zeben 1994; Wiles 2000; Lindqvist 2002), die übrigen Patienten haben einen milden Verlauf (Bukhari 2003).
- Bei einem klassischen DMARD-Einsatz in den ersten 6 Monaten lässt sich das Risiko für einen solchen Funktionsverlust signifikant reduzieren (Wiles 2001; van der Kooij 2009) und die Chance für eine Krankheitsremission signifikant verbessern (Mottonen 2002; van der Kooij 2009).
- Die Zahl der Erosionen von RA-Patienten ist signifikant mit der Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie assoziiert (Jansen 2001), dies gilt auch für die sehr frühen Krankheitsphasen.
- Klassische DMARDs hemmen die radiologisch fassbare Progression der Gelenkerstörung (Jones 2003).
- Das Risiko einer radiologischen Progression ist durch den frühzeitigen Einsatz von klassischen DMARDs signifikant (bis in den Bereich Nichtbehandlungsbedürftiger (Bukhari 2003)) reduzierbar (Egsmose 1995; Tsakonas 2000). Vor allem die 2/3 Patienten mit einem hohen Risiko profitieren von einer Therapie in den ersten 6 Monaten (Lard 2002). Der konsequente kontinuierliche Einsatz von klassischen DMARDs halbiert das Risiko einer radiologischen Progression (Mottonen 1996).
- Extremverläufe (< 10% der Patienten) sind aber auch durch Einsatz klassischer DMARDs nicht sicher beeinflussbar.
- Die klassische DMARD-Therapie muss häufig (in etwa 30% in den ersten 24 Monaten (van Jaarsveld 2000)) wegen Nebenwirkungen oder Ineffektivität modifiziert werden, bei frühzeitigem Einsatz allerdings wegen der erhöhten Effektivität deutlich seltener (Egsmose 1995; Tsakonas 2000; van der Kooij 2009). Über einen Zeitraum von 6 Jahren bedeutet dies im Durchschnitt einen Einsatz von 3,3 klassischen DMARDs pro Patient (Mottonen 1996).
- Die Toxizität von klassischen DMARDs liegt insgesamt nicht über der von nur symptomatisch wirkenden nicht-steroidalen Antirheumatika (Fries 1993).
- Die Mortalität von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist signifikant erhöht (Wolfe 1994), bei einem frühen Einsatz von klassischen DMARDs findet sich jedoch keine erhöhte Mortalität der Patienten mehr (Peltomaa 2002). Von den etwa 2/3 der Patienten mit einer frühen RA, die einer klassischen DMARD-Therapie bedürfen, profitiert etwa jeder 2. bezüglich Funktion und radiologischer Progression von einem Beginn der Therapie in den ersten 6 Monaten. Das bedeutet, dass jeder 3. Patient einen Gewinn von einer frühen Therapie hat.

Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.



4.2 Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation

Ein nennenswerter Teil der Patienten mit RA benötigt von Beginn an eine umfassende Behandlung, die die individuellen medizinischen, psychosozialen, arbeitsbezogenen, verhaltenstherapeutischen und ggf. krankheitsbezogenen finanziellen Probleme aufgreift. Dieser ganzheitliche Therapieansatz, der vorwiegend in Studien von Patienten mit nicht früher RA untersucht wurde, ist das Ziel einer koordinierten, problemorientierten Behandlung durch konservativ und operativ tätige Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen und andere Berufsgruppen im multidisziplinären Team (Vliet Vlieland 1996; Tjihuis 2002; Vliet Vlieland 1997). Die Koordination des Teams, die den bedarfsgerechten Zugang zu den unterschiedlichen Spezialisten ermöglicht, ist gegenüber den Patienten zu verdeutlichen. Die gemeinsame ambulante Betreuung des Patienten durch Haus- und Fachärzte, evtl. unterstützt durch speziell geschulte Pflegekräfte, gewährleistet die bestmögliche Überwachung der Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen. Gleiches gilt für das schnelle Erkennen von Komplikationen der RA oder der hierfür verabreichten Therapien.

Ausgewählte Patienten profitieren möglicherweise von einer intensiveren Betreuung durch ein multidisziplinäres Team im Rahmen eines akutstationären Aufenthaltes, einer Rehabilitationsklinik, einer rheumatologischen Tagesklinik oder einer ambulant von speziell geschulten Pflegekräften koordinierten Behandlung (Vliet Vlieland 1996; Tjihuis 2002; Helewa 1989; Lambert 1998).

Die bisher nicht in Deutschland aber in anderen Ländern durch Pflegekräfte koordinierte multidisziplinäre Therapie ergab eine höhere Kosten-Effektivität hinsichtlich der Lebensqualität und ein günstigeres Kosten-Nutzwert-Verhältnis in der Gesamtgruppe der Patienten (Van Den Hout 2003). Allerdings zeigte die Subgruppe älterer RA-Patienten eine geringere Funktionskapazität und Zufriedenheit mit der koordinierten ambulanten Versorgung durch spezialisiertes Pflegepersonal im Vergleich zu traditioneller ambulanter oder stationärer Behandlung eines multidisziplinären Teams (Tjihuis 2002).

Die berufliche Orientierung während der medizinischen Rehabilitation ermöglicht die Weichenstellung für anschließende Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (berufliche Rehabilitation), die die Rückkehr ins Erwerbsleben unterstützen können (de Buck 2002).

Weitere Informationen zu den Bestandteilen der multidisziplinären Behandlung gibt Kapitel 6.

Versorgen Sie Ihre Patienten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung.



4.3 Dokumentation

Die moderne Therapiestrategie der RA (Grigor 2004; Goekoop-Ruiterman 2007) basiert auf einer regelmäßigen Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und ihres Verlaufes. Diese Dokumentation ist entscheidend für die Beurteilung, den Vergleich und die Qualitätssicherung der Therapie der RA.

Ausgerichtet an der Ansprechdauer der verschiedenen DMARDs sollte diese Erfassung ca. alle 3 Monate erfolgen. Als Standardinstrument hat sich in der Praxis der Disease Activity Score (DAS28, s. auch Anhang 5) bewährt, in den verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität eingehen. Werte < 2,6 reflektieren eine gut kontrollierte Krankheitsaktivität. Werte > 3,2 bedeuten eine nicht ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität, die in der Regel eine Änderung der Therapie erforderlich macht.

Klinische Parameter zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie sind u.a.:

- subjektive Einschätzung des Patienten
- subjektive Einschätzung durch den Arzt
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und / oder schmerzhafter Gelenke) (ggfs ergänzend erfasst durch Arthrosonographie und/oder MRT)
- Dauer / Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z.B. Morgensteifigkeit)
- Funktionsstatus (z.B. FFbH – Funktions-Fragebogen Hannover, s. Anhang 6)
- Laboruntersuchungen – radiologische Untersuchungen
- akute Phase Reaktionen (BSG, CRP)
- Anämie
- radiologische Progression (jährliche Erfassung)

Erfassen und dokumentieren Sie zur Beurteilung der Erkrankung regelmäßig die Krankheitsaktivität, z.B. mittels DAS28.



Neben dem klinischen Bild gibt insbesondere der Verlauf der radiologisch fassbaren Veränderungen (Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung) Auskunft über die Effektivität der Therapie und ggf. die Notwendigkeit einer Therapieänderung. Aus diesem Grund werden bei deutlich aktiver Erkrankung und auch bei Patienten mit nicht erosivem Verlauf Kontrollen nach 6 und 12 Monaten, danach jährlich, empfohlen (Kommission Bildgebende Verfahren 2007). Kurzfristige Kontrollen zeigen meist keine signifikanten Änderungen, und sind deshalb für die Therapieentscheidung wenig hilfreich.

Erfassen Sie zur Beurteilung der Erkrankung jährlich die radiologische Progression.



Medikamentöse Therapie

5.1 Antirheumatika – Klassische DMARDs

Unter klassischen DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, sog. Basistherapeutika) wird eine Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen im Gegensatz zu einer symptomatischen Therapie einer Gelenkerstörung vorbeugen, bzw. diese verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Die Wirkung nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt verzögert ein, der Zeitraum bis zum Wirkeintritt beträgt 4–16 Wochen.

■ Tabelle 3 enthält die zusammengefassten Informationen zu den zum Zeitpunkt des Erscheinens der Leitlinie in Deutschland zugelassenen Substanzen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen

■ Tab. 3 Disease Modifying Drugs

| Wirkstoff | Präparate/Handelsnamen | Studien frühe RA (Mono/Kombi) |
|---------------------|---|---|
| Abatacept | Orencia | Westhovens 2009 |
| Adalimumab | Humira | Breedveld 2006, Bejarano 2008 |
| Anakinra | Kineret | keine |
| Antimalariamittel | | |
| — Hydroxychloroquin | Quensyl | van Jaarsveld 2000, van der Heijde 1996, Möttonen 1999 |
| — Chloroquin | Resochin, Weimer quin | Landewe 1994 |
| Azathioprin | Azafalk, Azaimun, Azamedac Aza-Q, Azathioprin, Colinsan, Imurek, Zytrim | keine |
| Certolizumab | Cimzia | keine |
| Cyclosporin | Cicloral, Ciclosporin, Immu- nosporin, Sandimmun | Hetland 06, Hetland 08 Ann Rheum Dis. 2008; 67(6):815-22 |
| Etanercept | Enbrel | Bathon 2000, Emery 2008 |
| Golimumab | Simponi | Emery 2009, Arthritis Rheum. 2009;60(8):2272-83 |
| Infliximab | Remicade | St.Clair 2004, Quinn 2005 |
| Leflunomid | Arava, Leflunomid | keine |
| Methotrexat | Lantarel, Metex, Metho- trexat, Mtx | van der Heijde 1996, Möttonen 1999, Proudman 2000, Bathon 2000, Haagsma 1997, Dougados 1999, Boers 1997, Breedveld 2006, Bejarano 2008, Emery 2008, Westhovens 2009, St. Clair 2004, Emery 2009; Hetland 2006, Van Vollenhoven 2009 |
| Parenterales Gold | Tauredon | Munro 1998, van der Heijde 1996, Zeidler 1998, Menninger/Rau 1998 |
| Rituximab | Mabthera | |
| Sulfasalazin | Azulfidine, Colo-Pleon, Pleon., Sulfasalazin | van Jaarsveld 2000, Möttonen 1999, Proudman 2000, Haagsma 1997, Dougados 1999, Boers 1997, Hannonen 1993a |
| Tocilizumab | Ro-Actemra | keine |

sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind in den Therapieüberwachungsempfehlungen der DGRh zusammengefasst: <http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen für alle Substanzen entsprechende Patienteninformationsbögen zur Verfügung.

5.1.1 Evaluation – Übersicht¹

Der lange und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer klassischen DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Üblicherweise erfolgt die Beurteilung der Effektivität einer DMARD-Therapie anhand der im Kapitel Dokumentation (4.3) beschriebenen Outcome-Parametern: Krankheitsaktivität (DAS), Funktionalität (FFBH, HAQ), Lebensqualität (SF-36, Patientenselbsteinschätzung, Fatigue) und radiologische Progression. In jüngeren Studien wird teilweise die Arbeitsfähigkeit als Therapieziel miterfasst.

Auch wenn aus ethischen Gründen nur ältere Studien zur Verfügung stehen, ist die Wirksamkeit von klassischen DMARDs im Vergleich zu Placebo belegt (Clark 2000; Suarez-Almazor 2000a; Suarez-Almazor 2000f; Suarez-Almazor 2000d; Suarez-Almazor 2000c; Suarez-Almazor 2000e; Suarez-Almazor 2000b; Wells 2000). Eine bereits 1990 veröffentlichte Metaanalyse untersucht die Wirksamkeit von 6 klassischen DMARDs anhand der Anzahl geschwollener Gelenke, der Griffstärke und der BSG; alle Substanzen sind der reinen Placebogabe überlegen (Felson 1990).

Weitere Evidenz, die den Gebrauch von klassischen DMARDs unterstützt, resultiert aus Strategie Studien (Goekoop-Ruiterman 2007; Grigor 2004) siehe Anhang 7) und Kohortenstudien. Aus diesen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass ohne Krankheitskontrolle radiologische Progression und damit Schaden akkumuliert. NSAR allein erlauben keine Kontrolle der Krankheitsaktivität.

Der vermehrte Gebrauch von klassischen DMARDs ist eng mit besseren Werten des long-term disability index korreliert (Fries 1996). Für Methotrexat gibt es Anhaltspunkte, dass es die Mortalität von Patienten mit RA senkt (Choi 2002; Krause 2000).


5.1.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns

Es gibt Hinweise darauf, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMARDs die Prognose der RA günstig beeinflusst. Patienten im frühen Stadium der RA sprechen besser auf die Therapie an. Ein längerer Krankheitsverlauf vor Beginn der ersten Therapie hat zwar keinen Einfluss auf die erzielte Symptomreduktion oder auf die Akute Phase Antwort, aber einen negativen Effekt auf den Funktionsstatus und den radiologischen Status. Dieser Effekt lässt sich über einen Zeitraum von 5 Jahren nachweisen.

Darüber hinaus gibt es auch erste Hinweise für einen positiven Effekt bei Einleitung einer DMARD-Therapie bereits vor Sicherung der Diagnose einer RA. So konnte die Methotrexat-Behandlung von Patienten mit undifferenzierter Arthritis gegenüber Placebo die definitive RA-Diagnose und

¹ In diesen Placebogruppen war der Einsatz von NSAR erlaubt, teilweise auch von Cortison

die radiologische Progression verzögern (van Dongen 2007). Mit NSAR konnte dagegen in einer Studie die radiologische Progression nicht beeinflusst werden (Choy 2002).


| | |
|---|---|
| <p>Beginnen Sie die krankheitsmodifizierende Therapie möglichst früh; dies ist entscheidend für den Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen.</p> |  |
|---|---|

5

5.1.3 Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer

Zwar wird eine Remission nicht bei allen Patienten erreicht, die Prognose kann jedoch durch eine optimierte Therapie entscheidend verbessert werden (Goekoop-Ruiterman 2005; Grigor 2004). Hierzu zählen neben einem frühen Beginn eine konsequente Überprüfung des Ansprechens (in der Regel in dreimonatigen Abständen mittels DAS) und ggf. Modifizierung der Therapie in Form von Eskalation (bei noch nicht optimalem Ansprechen) bzw. De-Eskalation (bei erreichter Remission). Eine Beendigung der Therapie aus dem Grund »Heilung« ist allerdings selten. Wenn bei eingetretener Remission ein DMARD-Absetzversuch unternommen wird, ist auch weiterhin eine engmaschige Kontrolle erforderlich.

Zwei randomisierte placebo-kontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der DMARD-Therapie (ten Wolde 1996; Gotzsche 1996). In beiden Studien ist der Effekt der Immunmodulation eindeutig. Werden bei Patienten, die bereits seit 5 Jahren eine Therapie mit DMARDs erhalten, diese abgesetzt, erleiden 38% innerhalb eines Jahres ein Rezidiv verglichen mit 22% der Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wird (ten Wolde 1996). Aus der Zeit vor dem strategischen Einsatz von DMARDs und Biologika verblieb ein Patient im Durchschnitt ca. 10 Monate auf einer bestimmten DMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wurde. Ursache für das Umsetzen können ein Wirkverlust und/oder unerwünschte Wirkungen sein (Sokka 1999; Felson 1990). Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem vertretbaren, über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet (Sokka 1999; Capell 1991). Aktuell aber liegt die durchschnittliche Verweildauer auf einer Medikation aufgrund von Biologika und mehr zur Verfügung stehenden DMARDs bei 3 bis 6 Jahren (KD).

| | |
|--|---|
| <p>Setzen Sie die Therapie mit klassischen DMARDs dauerhaft fort und überprüfen Sie diese regelmäßig, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten.</p> |  |
|--|---|

Es gibt erste Hinweise dafür, dass bei frühem Therapiebeginn ein Teil der Patienten eine lang anhaltende Remission erreicht, die z.T. medikamentenfrei aufrechterhalten werden kann (van der Woude 2009).

5.1.4 Wirksamkeit

Die folgenden Aussagen zu Therapien beruhen so weit wie möglich auf RCTs bei Patienten **mit früher rheumatoider Arthritis (ERA)**. Die zugrunde liegende Suchstrategie, Ein-Ausschluss-Kriterien und Studienüberblick mit Qualitätsbewertung und Evidenztabelle finden sich im Anhang 7. Die Analyse erfolgt in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion, Struktur und Sicherheit (siehe Leitlinienreport).

5.1.5 Klassische DMARD – Monotherapie

Unter den Arzneimitteln in der Monotherapie ist Methotrexat seitens der Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen (Ferraccioli 2002; Rau 2002; Menninger 1998; Dougados 1999; Haagsma 1997). Als Starttherapie führt es in 20–30 % der Fälle zu einer DAS28-Remission (Breedveld, 2006; Emery, 2008; Westhovens, 2009). An zweiter Stelle folgen Sulfasalazin und Cyclosporin A. Schlechter wirksam und/oder verträglich sind Penicillamin, Natriumaurothiomalat, Antimalariamittel und Auranofin, wobei hier differenzierte Aussagen aufgrund des Alters der Studien und damit der Endpunktauswahl und Qualität unsicherer werden.

Im Vergleich Methotrexat und Biologika (Etanercept und Adalimumab) zeigen sich vergleichbare Effekte hinsichtlich des klinischen Verlaufs, eine Unterlegenheit hinsichtlich der radiologischen Parameter bei vergleichbarer Verträglichkeit (Breedveld 2006; Kimel 2008; Bathon 2000; Genovese 2002).

Das in Deutschland am zweithäufigsten verwendete DMARD Leflunomid ist bei Patienten mit ERA nicht gezielt untersucht, zum Wirksamkeitsnachweis bei RA in späteren Stadien liegen vier vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vor (Smolen 1999; Strand 1999; Emery 2000; Kremer 2002).

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Daten bei ERA zeigte sich in einer großen systematischen Übersichtsarbeit, die nicht auf ERA beschränkt war (Donahue 2008) kein DMARD in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen eindeutig überlegen.

■ **Evidenztabelle Monotherapie**

Die ausführliche Version der Tabellen mit numerischen Ergebnissen findet sich im Angang 7.

Die Evidenztabelle sind alle identisch aufgebaut: 1. Zeile Komparator A, 2. Zeile Komparator B, 3. Zeile ggf. Angaben zur statist. Signifikanz.

| | |
|------|---|
| ↑* | A signif. besser als B |
| ↓* | A signif. schlechter als B |
| ↔* | A ohne signif. Unterschied zu B |
| ↑ | A beschrieben als besser als B, keine Angaben zur Signifikanz |
| ↓ | A beschrieben als schlechter als B, keine Angaben zur Signifikanz |
| ↔ | A beschrieben als ähnlich zu B, keine Angaben zur Signifikanz |
| (↑) | A numerisch besser als B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation |
| (↓) | A numerisch schlechter als B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation |
| (↔) | A numerisch gleich zu B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation |
| grau | primärer Endpunkt |
| RoB | risk of bias = Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| TS | total score |
| DS | damage score |
| ES | erosion score |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | Funk- tion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|--|---------------------------|-------------|-------|---------------|----------|-------------------------|----------------------------|--------|-----|-----------|
| | | RA-Diagnose | DAS28 | | HAQ | SHS-Nonprog- ression | Sharp TS | Gesamt | UE | |
| MTX Placebo | | | | | | | | | | |
| PROMPT van Dongen 2007 (van Dongen 2007) | 110 12 M niedrig | ↑ | | | (↑) | | (↔) | (↓) | | |
| SSZ Diclo | | | | | | | | | | |
| Choy 2002 (Choy 2002) | 117 12 M niedrig | | ↔* | ↔* | | ↑* | (↓) | (↓) | (↑) | |
| <i>klass. DMARD vs. Placebo/NSAR</i> | | | | | | | | | | |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | Funktion | Struktur | Sicherheit | (Abbruch, %) | Kommentar |
|---|------------------------|---|----------|----------------------|------------|--------------|--|
| MTX CSA | | | | | | | |
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | ACR50-Response ↑* | HAQ | Ratingen-Score | Gesamt | UE | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| MTX GSTM | | | | | | | |
| Rau 2002, Menninger 1998 (Rau 2002; Menninger 1998) | 174 36 M niedrig | ACR50-Response (↑) | | Ratingen-Score *↕ | | ↑* | |
| MTX SSZ | | | | | | | |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | DAS28 DAS EULAR-Response ACR Response (↔) *↔ | | | (↑) | (↑) | |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | DAS EULAR-Response ACR Response (↔) *↔ | | | (↑) | (↑) | |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | Funktion | Struktur | Sicherheit | (Abbruch, %) | Kommentar |
|--|---------------------------|---------|----------|----------|------------|--------------|--|
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | ↑* | | | | | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| MTX sc MTX po | | | | | | | |
| Braun 2008 (Braun 2008) | 384 24 W niedrig | ↑ ↔* | ↔* | | (↓) | (↓) (↑) | |
| CSA GSTM | | | | | | | |
| SIMERA Zeidler 1998, Kvien 2002 (Zeidler 1998; Kvien 2002) | 375 18 M hoch | | ↔* | ↔* | ↑* | (↑) | In Kvien 2002 3-J-Daten 25% loss: dabei Larsen ↔*, HAQ ↑*, Abbruch (↓) |
| CSA AM | | | | | | | |
| Landewe 1994 (Landewe 1994) | 88 24 W niedrig | | | | (↑) | (↑) (↔) | alte Studie, keine prädef. EPs außer Sicherheit |
| CSA SSZ | | | | | | | |
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | (↓) | | | | | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| AM PEN | | | | | | | |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | Funktion | | | Struktur | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|---|-------------------------------|----------------|-------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|--------|-----|---|
| | | ACR50-Response | DAS28 | HAQ | SF36-PCS | SF36-MCS | | SHS-TS | Gesamt | UE | |
| MTX ADM | | | | | | | | | | | |
| Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008) | 799 104 W niedrig | ↔* | (↔) | (↔) | | | ↓* | (↑) | (↑) | (↑) | Kimmel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe |
| MTX ETC | | | | | | | | | | | |
| Bathon 2000, Kosinski 2002, Genovese 2002 (Bathon 2000; Kosinski 2002; Genovese 2002) | 632 12 M 424 niedrig | ↔* | | ↔* | ↔* | ↔* | ↔* | ↔* | ↓* | ↔* | Ergebnisse für 25mg Etanercept, Kosinski 2002 nur 25mg berichtet, Genovese 2002 mit 20% loss (RoB: hoch): hier ACR50 ↔*, HAQ ↑*, SHS-TS ↑*, Abbrecher (↑) |
| <i>klass. DMARD vs. Biologikum</i> | | | | | | | | | | | |

5.1.6 DMARD-Kombinationstherapie

Unter Kombinationstherapie ist der kombinierte Einsatz von zwei oder mehreren DMARDs (meist noch ergänzt um ein Corticoid) oder auch der kombinierte Einsatz eines Biologikums mit einem oder mehreren klassischen DMARDs zu verstehen.

Unter den Kombinationstherapien wurden fast ausnahmslos Kombinationen mit Methotrexat in klinischen Studien untersucht. Kombinationen von Methotrexat mit Sulfasalazin oder Cyclosporin A sind in Einzelstudien der Monotherapie mit Methotrexat jedoch allenfalls geringgradig klinisch und radiologisch überlegen ohne eindeutige Hinweise auf schlechtere Verträglichkeit (Sarzi-Puttini 2005; Gerards 2003; Marchesoni 2003; Hetland 2006; Proudman 2000; Dougados 1999; Haagsma 1997). Die in der Praxis häufig verwendete Kombination Methotrexat+Leflunomid ist für die ERA nicht geprüft.

Biologika wurden in der Regel in der Kombination mit Methotrexat gegen eine Monotherapie mit Methotrexat verglichen. Hiervon sind Studien bei Methotrexat-Versagern abzugrenzen; sie entsprechen eher Placebo-Studien. Die Kombination von Adalimumab+Methotrexat ist gegenüber der Monotherapie mit Adalimumab oder Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (Breedveld 2006; Kimel 2008; Bejarano 2008). Abatacept+Methotrexat und Infliximab+Methotrexat sind gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und ähnlich verträglich (Westhovens 2009; St Clair 2004; Smolen 2006; Durez 2007). Die Kombination Etanercept+Methotrexat ist gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (Emery 2008; Kekow 2009). Die Kombination Infliximab+Methotrexat ist gegenüber der Kombination Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat klinisch besser wirksam und besser verträglich (van Vollenhoven 2009). Zu anderen Biologika sind bisher keine Studien bei Patienten mit ERA veröffentlicht.

In einer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit ERA zeigte sich der in den Einzelstudien angedeutete Vorteil einer Kombinationsbehandlung gegenüber Methotrexat-Monotherapie als statistisch signifikant (Ma 2009). Dabei wurden Studien mit unterschiedlichen Behandlungsregimen in unterschiedlichen Therapiesituationen (darunter auch Strategievergleiche, s.u.) gepoolt. Es wurde keine Heterogenität gesehen.

Umfassendere und dem teils widersprechende Daten liegen für RA-Patienten jeglicher Krankheitsdauer vor: Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit (Katchamart 2009) sieht die initiale Methotrexat-Monotherapie gegenüber Nicht-Biologika-DMARD-Kombinationen insgesamt als überlegen an, jedoch bei Monotherapieversagern eine inkonklusive Datenlage. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit (Donahue 2008) konnte bei Therapieversagen der Monotherapie eine generelle Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gesehen werden, ohne dass eine spezifische Kombination als überlegen identifiziert werden konnte. In einem Meta-Review der Cochrane Collaboration (Singh 2009), zeigten alle Biologika außer Anakinra vergleichbar gute Wirksamkeit und Adalimumab, Rituximab sowie Etanercept eine bessere Verträglichkeit als andere Biologika.

Fazit: In der Regel ist Methotrexat (meist in Kombination mit einem Glucocorticoid, s. unten) als Ersttherapie der ERA empfohlen, in etwa 20–30 % kann damit bereits eine Remission erreicht werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist die Zugabe eines weiteren DMARD normalerweise der nächste Schritt. Biologika sind bei früher RA monotherapeutisch dem Methotrexat nicht überlegen, in Kombination mit Methotrexat jedoch deutlich besser wirksam als klassische DMARDs und deshalb bei DMARD-Versagen die nächste Option.

■ **Evidenztabelle Kombitherapie**

Die Legende findet sich unter 5.1.1, die ausführliche Version der Tabellen mit numerischen Ergebnissen findet sich im Anhang 7.

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | Struktur | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | |
|--|---------------------------|----------------|-------|-----|--------------|----------------|----------|----------|-----------|-----------|-------------|--------|----------------------------|--------|-----|---------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | ACR-Response | EULAR-Response | | HAQ | Larsen-DS | Larsen-ES | mod. Larsen | SHS-DS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit |
| CSA+AM CSA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005) | 105 1 J hoch | (↔) | | | | | | ↔* | ↔* | | | | (↓) | (↓) | (↑) | |
| GRECIA Miranda 2004 (Miranda 2004) | 149 12 M niedrig | ↔* | | | | | ↔* | | | | | | (↓) | (↓) | (↔) | |
| CS A+MTX CSA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005) | 105 1 J hoch | ↑* | | | | | | ↔* | ↔* | | | | (↓) | (↓) | (↑) | |
| Gerards 2003 (Gerards 2003) | 120 48 W niedrig | ↑ | | | | | ↔* | | | ↑* | | | ↔* | ↔* | ↔* | |
| CS A+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Marchesoni 2003 (Mar- chesoni 2003) | 61 12 M hoch | ↔* | | | | | | | | | ↑* | | ↔* | (↓) | ↔ | |
| CIMESTRA Hetland 2006 (Hetland 2006) | 160 52 W niedrig | ↔* | | | | | ↔* | | | ↔* | | | (↑) | (↑) | ↔ | |
| CS A+MTX SSZ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Proudman 2000 (Proud- man 2000) | 82 48 W hoch | ↔* | ↔* | | | | ↔* | | | | ↔* | | ↔* | (↑) | ↑* | |
| SSZ+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | Struktur | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | |
|--|---------------------------|----------------|-------|-----|--------------|----------------|----------|----------|-----------|-----------|-------------|--------|----------------------------|--------|-----|---------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | ACR-Response | EULAR-Response | | HAQ | Larsen-DS | Larsen-ES | mod. Larsen | SHS-DS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | | | ↑* | ↔* | ↔* | ↔* | | | | | | ↔* | (↓) | (↓) | (↑) |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | | | ↔* | | | (↑) | | | | | | | (↓) | (↓) | (↓) |
| SSZ+MTX SSZ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | | | ↑ | ↔* | ↔* | ↔* | | | | | | ↔* | (↑) | (↑) | (↑) |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | | | ↔* | | | (↑) | | | | | | | (↑) | (↑) | (↑) |

klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | Funktion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|---|---------------------------|----------------|----------------|-------|----------|----------|--------|----------------------------|--------|-----|--|
| | | ACR50-Response | EULAR-Response | DAS28 | | HAQ | SHS-TS | SHS-DS | Gesamt | UE | |
| ADM+MTX ADM | | | | | | | | | | | |
| PREMIER Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008) | 525 2J niedrig | ↑* | | ↑* | ↔* | ↑* | | ↑* | ↔* | (↑) | Kimmel 2008 ohne QoL-Daten für ADM-Gruppe |

Biologikum + klass. DMARD vs. Biologikum

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | | | | | | |
|--|---------------------------|----------------|-----------------|----------------|-------|----------------|----------|--------------|----------|----------|------|-------|--------------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28-Remission | DAS28-Response | DAS28 | EULAR-Response | HAQ | HAQ-Response | SF36-PCS | SF36-MCS | EQ5D | RAQoL | Verlust Arbeitsfähigkeit |
| ABC+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | |
| Westhovens 2009 (West- hovens 2009) | 509 1 J niedrig | ↑* | ↑* | | | | | ↑* | | | | | |
| ADM+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | |
| DE019 Jamal 2009 (Jamal 2009) | 78 52 W hoch | (↑) | | | | | ↑* | | | | | | |
| Bejarano 2008 (Bejarano 2008) | 148 56 W niedrig | ↔* | | | ↑* | | ↑* | | | | ↑* | ↑* | |
| PREMIER Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008) | 799 104 W niedrig | ↑* | ↑* | | | | ↑* | ↑* | (↑) | (↑) | | | |
| ETC+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | |
| COMET Emery 2008, Kekow 2009 (Emery 2008; Kekow 2009) | 542 52 W niedrig | ↑* | ↑* | | | | ↑* | | | | ↑* | ↑* | |
| INX+MTX MTX | | | | | | | | | | | | | |
| Taylor 2004 (Taylor 2004) | 24 54W hoch | ↔* | | ↔* | | | | | | | | | |
| ASPIRE St.Clair 2004, Smolen 2006 (St Clair 2004; Smolen 2006) | 1004 54W niedrig | ↑* | | | ↑* | | ↑* | | | | | ↔* | |

| Struktur | | | | | | Sicherheit | (Abbruch, %) | | Kommentar |
|----------|--------|---------------|----------|-------------|--------|------------|---------------|--|-----------|
| SHS-TS | GMS-TS | MRT Synovitis | MRT Ödem | MRT Erosion | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | | |
| | ↑* | | | | (↑) | ↔ | ↑ | | |
| ↑* | | | | | (↑) | (↑) | (↑) | Subgruppe aus DE019 mit eRA (78/407 Pat.), Pat.mit ungenügendem MTX-Ansprechen | |
| | | | | | (↑) | (↑) | (↑) | | |
| ↑* | | | | | ↑* | ↔* | (↑) | Kimel 2008 mit unklaren QoL-Daten (keine Gruppenvergleiche) | |
| ↑ | | | | | (↑) | ↑ | (↑) | | |
| ↔* | | | | | | | | Pat. mit ungenügendem MTX-Ansprechen, keine Sicherheitsdaten | |
| ↑* | | | | | ↑ | ↓ | ↑ | nur 6mg/kg, Arbeitsfähigkeitsdaten Smolen 2006 zweifelhaft (RoB: hoch) | |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------------|-----------------|----------------|-------|----------------|----------|--------------|----------|----------|------|-------|--------------------------|--|
| | | ACR50-Response | DAS28-Remission | DAS28-Response | DAS28 | EULAR-Response | HAQ | HAQ-Response | SF36-PCS | SF36-MCS | EQ5D | RAQoL | Verlust Arbeitsfähigkeit | |
| ATTRACT Breedveld 2004 (Breedveld 2004) | 82 102W hoch | ↑* | | ↑* | | | ↔* | | | | | | | |
| Quinn 2005 (Quinn 2005) | 20 54+50W niedrig | ↑* | | | | | ↑* | | | | | ↑* | | |
| Durez 2007 (Durez 2007) | 44 52W hoch | ↔* | | ↑* | ↔ | ↑ | ↔ | | | | | | | |

Biologikum + klass. DMARD vs. klass. DMARD

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | Funktion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | |
|---|---------------------|----------------|----------|-----------|-----------|-------------------------|-----|---------------|
| | | | | Larsen-DS | Larsen-ES | Gesamt | UE | Unwirksamkeit |
| CSA+MTX CSA+AM | | ACR50-Response | HAQ | Larsen-DS | Larsen-ES | Gesamt | UE | Unwirksamkeit |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005) | 105 52W hoch | ↑* | | ↔* | ↔* | (↑) | (↓) | (↑) |

klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD + klass. DMARD

| Struktur | | | | | Sicherheit | (Abbruch, %) | | Kommentar |
|----------|--------|---------------|----------|--------------|------------|--------------|---------------|--|
| SHS-TS | GMS-TS | MRT Synovitis | MRT Ödem | MRT Errosion | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| ↑* | | | | | ↑* | ↔* | (↑) | Pat. mit ungenügendem MTX-Ansprechen, Subgruppe mit eRA, unvollst. Daten ohne Sicherheitsdaten: hier Struktur ↑* |
| ↔ | | ↑* | ↑* | ↑* | | | | 12-Monatsdaten angegeben, nach 12 Monaten ohne INX kein Unterschied, keine Sicherheitsdaten |
| | | ↑* | (↑) | (↔) | (↑) | (↓) | | |

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | Funktion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|---|---------------------------|----------------|----------------|-------|----------|----------|--------|----------------------------|--------|----|---|
| | | ACR50-Response | EULAR-Response | DAS28 | | HAQ | SHS-TS | SHS-.DS | Gesamt | UE | |
| SSZ+HCQ+MTX INX+MTX | | | | | | | | | | | |
| SWEFOT Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009) | 258 1J hoch | ↓* | ↓* | | | | | ↓* | (↓) | ↓ | DAS28, Röntgen-Scores fehlen obwohl erhoben |
| <i>klass. DMARD + klass. DMARD + klass. DMARD vs. Biologikum + klass. DMARD</i> | | | | | | | | | | | |

5.1.7 DMARD-Therapiestrategien

Es liegen eine Reihe von Studien vor, die nicht nur einzelne Arzneimittel vergleichen, sondern komplexe Abfolgen und Kombinationen – in der Regel mit weiteren Maßnahmen. Solche komplexen Interventionen wirken über die alleinige Arzneimittelwirkung hinaus und sind daher getrennt zu betrachten. Es lassen sich zusammenfassend folgende Schlüsse ableiten: Eine frühe Kombinationsbehandlung im Rahmen eines komplexen Therapiekonzeptes verhindert gegenüber der Monotherapie bzw. Sequenztherapie weitgehend die radiologische Progression (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008; Boers 1997; Möttönen 1999) und es gibt Hinweise auf klinische Überlegenheit (Capell 2007; Saunders 2008). Methotrexat ist für den Therapiebeginn als Kombinationspartner oder Monotherapeutikum zu bevorzugen, da seine Wirkung schnell einsetzt (Boers 1997; Möttönen 1999; Ferraccioli 2002). Dies wird durch eine step-down Behandlung mit Cortikosteroiden verstärkt (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008; Choy 2008; Boers 1997; Choy 2008). Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategie-Studien ist sicherlich, dass – unabhängig von den jeweils gewählten Therapie-Sequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z.B. DAS28-Remission) und die Therapie-Eskalation bei Verfehlen dieses Ziels sich als erfolgreich erwiesen hat. In Einklang damit zeigte eine Studie im englischen Gesundheitssystem eine Überlegenheit in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion und Struktur für die intensive monatliche Betreuung gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung ohne Mehrkosten (Grigor 2004).

Die ausführliche Tabelle mit numerischen Ergebnissen findet sich im Anhang 7.

Initiieren Sie eine Therapieanpassung, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen – orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel, z.B. Remission – vorliegt.



Setzen Sie als Rheumatologe bei Ihren Patienten, die nicht ausreichend auf eine klassische DMARD-Therapie ansprechen ein Biologikum als Kombinationspartner ein.



5.1.8 Wahl der Basistherapie

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen klassischen DMARDs für die ERA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit klassischen DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (Hider 2006; Le Loet 2006; Ferraccioli 2002; Rau 2002; Menninger 1998; Dougados 1999; Haagsma 1997). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), kann ein guter Therapieerfolg auch mit anderen klassischen DMARD erreicht werden.

Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein.



5.1.9 Therapie-Sicherheit

Toxizität

Zur Toxizität liegt eine initiale Metaanalyse von Felson vor, welche 71 Studien mit insgesamt 129 Behandlungsgruppen umfasst (Felson 1990). Im Verlauf eines Jahres bricht nahezu ein Drittel der Patienten (30,3%) die Therapie ab. Bei der Hälfte ist Toxizität die Ursache. In dieser Metaanalyse sind die toxischen Nebenwirkungen und die Abbruchraten unter parenteralem Gold häufiger als unter den übrigen Substanzen. Antimalariamittel und Auranofin zeigen relativ geringe Toxizität. In einer weiteren Metaanalyse aktualisieren die Autoren ihre ursprüngliche Studie, indem sie die nach 1990 publizierten Studien und Studien mit Azathioprin in die Auswertung miteinbeziehen (Felson 1992).

Hydroxychloroquin geht mit der geringsten Toxizität einher, bei allerdings nur moderater Wirksamkeit. Für Methotrexat ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis am besten. Sulfasalazin reicht nahe an Methotrexat heran, geht aber mit einer geringfügig höheren Toxizität einher.

Folsäure (1 mg/Tag) und Folinsäure (2,5 mg/Woche) verringern die Häufigkeit von Leberwert-erhöhungen unter Methotrexat und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen (van Ede 2001).

Die Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung von gastrointestinalen Schleimhautschäden sind widersprüchlich (van Ede 2001; Ortiz 1998)

Für Leflunomid und die Biologika liegen bisher deutlich weniger Daten bezüglich möglicher Störeffekte vor, insbesondere bezüglich der Langzeitanwendung. Diese Unsicherheit ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Bei Therapie mit TNF-Inhibitoren ist mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen, schwere Infektionen sind selten, können im Einzelfall aber ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen (Bongartz, 2006; Listing, 2005; Dixon, 2007).

Spätschäden

Bei der Auswahl der geeigneten Substanz aus der Gruppe der DMARDs muss das Risiko einer unkontrollierten Krankheitsaktivität, welche zu weiteren Schäden führen kann, gegenüber dem Risiko kumulativer oder später Toxizität der Arzneimittel abgewogen werden.

Das Risiko der Entwicklung von Malignomen unter Therapie mit Immunsuppressiva ist Gegenstand von Beobachtungsstudien, die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen zu interpretieren: Patienten mit RA erhalten im Verlaufe ihrer Erkrankung unterschiedlichste DMARDs und NSAR und das Risiko bestimmter Malignome scheint bereits durch die Erkrankung als solche erhöht (Beauparlant 1999; Asten 1999; Baecklund 1998) und ist darüber hinaus mit dem Schweregrad der RA korreliert (Baecklund 2006).

In einer Meta-Analyse von RCTs mit TNF-Inhibitoren wird eine erhöhte Rate an schweren Infektionen und eine dosisabhängig erhöhte Rate an Malignomen gesehen (Bongartz 2006). Die Relevanz dieser Daten ist nicht endgültig geklärt, da in den großen europäischen Registern eine Malignom-Häufung kaum beobachtet wurde (Askling 2009), wobei auch diese Register spezifische Risiken für

Bias bieten (Dixon 2007). Die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden haben entsprechende Sicherheitshinweise bei Biologika angeordnet. Übereinstimmend werden Biologika in Leitlinien zur RA erst als Zweitlinienmedikamente nach DMARD-Versagen empfohlen (Lopez-Olivo 2008).

Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie dazu schriftliches Informationsmaterial aus.



Überwachen Sie die Therapie ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).



5.1.10 Glucocorticoide

Die GC-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung gut etabliert (Laan 1999). Der Effekt setzt in der Regel rasch ein. Daher ist die überbrückende Gabe von Cortison eine Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der verzögerte Effekt der klassischen DMARDs einsetzt; der symptomatische Effekt ist dem der NSAR überlegen (Gotzsche 1998; Gotzsche 2004). Nach Absetzen besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes (van Gestel 1995).

Für Patienten mit ERA ohne vorherige Therapie mit klassischen DMARDs ist beschrieben, dass der symptomlindernde Effekt von GC im Laufe der Zeit nachlässt, so dass nach einem Jahr gegenüber den Patienten, die keine GC erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtfunktionalität feststellbar ist. Kraft beim Faustschluss und radiologische Progression sind jedoch in der GC Gruppe signifikant besser (van Everdingen 2002; Kirwan 2007).

Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie.



Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der GC-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird (Million 1984), konnte bisher kein objektiver Langzeiteffekt nachgewiesen werden. Studien, welche den gut validierten HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 4) (Kirwan 1986) zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen »step-down« GC-Gabe (Boers 1997). Die Verbesserung der HAQ-Werte, die durch die zusätzliche Gabe von

GC erreicht wird, ist nach einem Jahr nicht mehr signifikant; nach 15 Monaten lässt sich kein Unterschied mehr nachweisen (Kirwan 1995). Bisher ist keine kontrollierte Studie publiziert, die belegt, welche Auswirkungen eine GC-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat.

Radiologische Progression

Oral verabreichte GC verzögern relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung. Nach Absetzen der GC schreitet die Progression der Gelenkzerstörung fort (van Everdingen 2002; Kirwan 1995; Hickling 1998; Kirwan 2007; Million 1984).

In den meisten Studien werden GC in einer Dosierung von 7,5 oder 10 mg Prednisolon pro die verabreicht. In einer Studie werden initial 60 mg Prednisolon über sechs Monate stufenweise reduziert. Die Prednisolongruppe zeigt auch nach 4,5 Jahren noch einen signifikant geringeren radiologisch fassbaren Gelenkschaden. Allerdings erhielten die Patienten der Prednisolongruppe zusätzlich zwei DMARDs, die der Kontrollgruppe nur ein DMARD (Boers 1997; Landewe 2002).

Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu verzögern.



Unerwünschte Wirkungen

Aus systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs mit RA-Patienten jeder Erkrankungsdauer ist bekannt, dass unter GC-Therapie das Risiko für Frakturen, Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt (Kirwan 2007; Gotzsche 2004).

Aus anderen Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die Cortison-Therapie der RA weitere unerwünschte Wirkungen auslöst; hierzu gehören u.a. Katarakte und avaskuläre Nekrosen (McDougall 1994; Saag 1997; Saag 1994).

Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor (Wolfe 1994). Allerdings waren die Patienten, die Cortison erhielten, möglicherweise schwerer krank.

Sowohl die kumulative als auch die durchschnittliche Cortisondosis sind unabhängige starke Prädiktoren der unerwünschten Effekte (Saag 1994). Studien mit längerer Beobachtungsdauer wären erforderlich, um den kumulativen Effekt einer niedrig dosierten Cortisongabe und der intermittierenden Gabe beurteilen zu können. Bei Beginn einer Cortison-Therapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolon-äquivalent und einem voraussichtlichen Therapiezeitraum von mindestens 3 Monaten sollte eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden. Als Grundtherapie wird neben Maßnahmen zur Verminderung der Risikofaktoren die Gabe Vitamin D empfohlen und eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (s. Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009).

»Leiten Sie bei Beginn einer Glucocorticoidtherapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag und einer voraussichtlichen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten entsprechend der DVO-Leitlinie eine Osteopropylaxe mit Vitamin D ein.«

Weitere Maßnahmen bei zusätzlich zur RA bestehenden Risikofaktoren für eine Osteoporose sind in der DVO Leitlinie differenziert dargelegt.



5.1.11 Intraartikuläre Therapie

Die intraartikuläre GC-Gabe ist eine häufig angewandte Maßnahme, um eine schnelle, manchmal auch anhaltende Linderung von Beschwerden und Reduktion der Schwellungen einzelner Gelenke (target-joints) zu erzielen.

■ Intraartikuläre GC-Injektionen

- ermöglichen die lokale Therapie einzelner entzündeter Gelenke, bei minimalen unerwünschten systemischen Effekten.
- können eine symptomatische Besserung während der Latenzzeit von DMARDs bewirken.
- eignen sich zur Therapie besonders befallener einzelner Gelenke, wenn die Krankheitsaktivität insgesamt gut unter Kontrolle ist.
- können zur Therapie von Mon-/Oligoarthritis herangezogen werden, wenn eine Therapie mit klassischen DMARDs nicht angemessen erscheint.

Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Thema vor. Langzeiteffekte solcherart behandelter Gelenke bezüglich der Funktion oder der radiologischen Progression sind nicht untersucht. Nach den Ergebnissen einer großen retrospektiven Untersuchung in Frankreich ist die Infektion als Komplikation der intraartikulären GC-Injektion sehr selten (1:77.000) (Seror 1999). Abpunktionen der Gelenkflüssigkeit vor GC-Injektion führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls (Weitoft 2000). Die körperliche Schonung nach Injektion in das Kniegelenk verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (Chakravarty 1994), nach Injektion in das Handgelenk ist Ruhigstellung jedoch ungünstig (Wallen 2006).

Differentialdiagnostisch ist bei Entzündung einzelner Gelenke immer auch ein Empyem in Betracht zu ziehen.

Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende, Besserung der Symptome in einem »Zielgelenk« die intraartikuläre GC Injektion.



Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen.

Die Patienten sind über Maßnahmen zu informieren, die sie ergreifen sollen, wenn das Gelenk nicht zur Ruhe kommt.

Bei persistierender Symptomatik einzelner Gelenke kommen auch andere lokale Therapieformen (Synovektomie, Synoviorthese) zur Anwendung.

5.2 Symptomatische Medikamentöse Therapie

5.2.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden aufgrund ihrer schmerzlindernden Wirkung eingesetzt. Die am häufigsten eingesetzten nicht-selektiven NSAR sind Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Von den selektiven COX-2-Hemmern (Coxiben) sind gegenwärtig Celecoxib und Etoricoxib in Deutschland zugelassen. Das ebenfalls zugelassene Parecoxib spielt aufgrund der intravenösen Applikation keine Rolle in der Therapie der RA. Weitere Coxibe sind inzwischen wegen Sicherheitsbedenken vom Markt genommen worden.

5.2.2 Wirksamkeit

Es gibt Belege für eine gute Wirksamkeit der NSAR auf die Gelenkschmerzen der RA. Sie verringern die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne jedoch das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen (Brooks 1991; Furst 1994). Die Wirksamkeit der COX-2-Hemmer in der Therapie von Patienten mit RA ist mit der anderer NSAR vergleichbar.

5.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen können ein wesentlicher limitierender Faktor einer Therapie mit NSAR sein. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind bestimmt durch die Dosis, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen, die Therapiedauer und durch bestimmte Risikofaktoren seitens der Patienten. Häufige Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren Patienten, sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Flüssigkeitsretention und Hypertonie. Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich durch Medikation mit NSAR verschlechtern (Bleumink 2003; Fries 1990; Wolfe 1999; Hudson 2005; Mamdani 2004; McGettigan 2008; Krum 2009).

Die durch nicht-selektive NSAR bedingte Hemmung der Thrombozytenaggregation besteht im Gegensatz zu der durch ASS ausgelösten Hemmung nur für die Wirkdauer der Substanz. Die klinische Relevanz des Effektes von Ibuprofen auf die kardiovaskulär protektive Wirkung von ASS ist unklar. Die COX-2-selektiven NSAR haben im Gegensatz zu den herkömmlichen NSAR keine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung (Leese 2000; Van Hecken 2000).

Gastrointestinale UAW

Der Gebrauch von nicht-selektiven NSAR geht bei allen Präparaten mit gastrointestinaler Toxizität einher. Diese ist unabhängig von der Darreichungsform: die Gabe von magensaftresistenten Kapseln oder Suppositorien schützt nicht vor gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Gesicherte Risikofaktoren für NSAR-induzierte Ulzera sind: Höheres Lebensalter, Ulkusanamnese, NSAR-Dosis, NSAR-Kombinationen, Komedikation mit Kortikosteroiden oder Antikoagulationen, Begleiterkrankungen. **Potentielle Risikofaktoren** sind Rauchen, Alkohol und Helicobacter Pylori-Besiedelung.

Nach älteren Daten erleiden 13 von 1000 Patienten mit RA, die nicht-selektive NSAR über ein Jahr einnehmen, eine schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkung. Das jährliche Mortalitätsrisiko wird, verglichen mit Patienten, die keine NSAR einnehmen, um den Faktor 4 erhöht (Fries 1990; Morris 1991; Wolfe 1999). Es bestehen daher folgende Kontraindikationen:

- a) Anamnese von durch NSAR hervorgerufenen GI-Blutungen und/oder Perforation.
- b) Aktives peptisches Ulkus oder Blutung oder mindestens zwei verschiedene frühere derartige Ereignisse.

Ulkusprophylaxe

Das Auftreten von Ulkuskomplikationen korreliert schlecht mit vorher bestehenden gastrointestinalen Beschwerden. Zur Ulkusprophylaxe stehen Protonen-Pumpen-Hemmer (PPI), H₂-Rezeptoren-Blocker und Misoprostol zur Verfügung.

PPI in Standard-Dosierung und H₂-Blocker in doppelter Dosierung verhindern endoskopisch nachgewiesene Magen- und Darm-Ulzera; Studien mit Ulkuskomplikationen als Endpunkt fehlen (Rostom 2002). H₂-Rezeptoren-Blocker in Standard-Dosierung unterdrücken nur die Beschwerden, nicht aber die Ulkuskomplikationen.

Misoprostol in einer Dosierung von 800 µg täglich senkt effektiv die Rate an Ulkuskomplikationen. Diese Dosierung ist schlecht verträglich, die Compliance daher gering. Von niedrigeren Dosen ist mangels Effektivität abzuraten.

COX-2 Hemmer reduzieren im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR die Häufigkeit von endoskopisch nachgewiesenen und klinischen gastrointestinalen Komplikationen (Rostom 2007). Die gleichzeitige Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung hebt den Vorteil hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen auf (Rostom 2007; Garner 2002).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Rate an Ulkusblutungen unter Celecoxib der von Diclofenac plus PPI entspricht (Hur 2006), wobei PPI am unteren Gastrointestinaltrakt nicht wirksam sind.

Helicobacter Pylori und NSAR-Therapie

Bezüglich einer möglichen Erradikationsbehandlung verweisen wir auf die S3-Leitlinie »Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit« (Fischbach 2009).

Kardiovaskuläre UAW

Patienten mit RA haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten (Levy 2008). In einer Metaanalyse zum Einsatz von nicht-selektiven NSAR wurde für Diclofenac und Ibuprofen ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko gesehen, jedoch nicht für Naproxen (Singh 2006). Mehrere Metaanalysen der publizierten randomisierten Studien zu COX-2-Hemmern zeigen ein leicht erhöhtes Risiko für Herzinfarkte in gleichem Maß wie für höhere Dosen von Ibuprofen und Diclofenac, jedoch nicht für höher dosiertes Naproxen (Kearney 2006; Chen 2007; Scott 2007).

Zerebrovaskuläre UAW

Patienten mit RA haben gegenüber der Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen (Levy 2008). Zwischen nicht-selektiven NSAR, COX-2-Hemmern und Placebo wurde in einer Metaanalyse kein Unterschied bei zerebrovaskulären Nebenwirkungen gesehen (Chen 2006).

Renale UAW

Der Gebrauch von nicht-selektiven NSAR ist auch mit dem Auftreten renaler Funktionsstörungen assoziiert. Coxibe scheinen auf die Niere die gleichen Schädigungen wie nicht-selektiven NSAR zu haben (Ahmad 2002; LeLorier 2002; Swan 2000; Moore 2005).

Hepatische UAW

Alle NSAR können hepatische Nebenwirkungen haben. Nach einer Metaanalyse sind Transaminasenerhöhungen und Leber-bezogene Therapieabbrüche unter Diclofenac signifikant häufiger. Für Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib wurden keine Auffälligkeiten gesehen (Rostom 2005).

| | |
|---|-------------------------------------|
| Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die NSAR soweit wie möglich. | <input checked="" type="checkbox"/> |
|---|-------------------------------------|



| | |
|--|-------------------------------------|
| Informieren Sie Ihre Patienten über die erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen von NSAR bei Kombinationen mehrerer Risikofaktoren und wenden Sie Maßnahmen zur Risikoreduktion an. | <input checked="" type="checkbox"/> |
|--|-------------------------------------|



| | |
|--|-------------------------------------|
| Bei Indikation zu einer med. Ulkusprophylaxe sollten Sie PPI als Mittel der ersten Wahl einsetzen. | <input checked="" type="checkbox"/> |
|--|-------------------------------------|



5.3 Analgetika

5.3.1 Nicht-Opioide

Auch Nicht-Opioideanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der ERA eingesetzt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass Paracetamol effektiv die Schmerzen bei Patienten mit RA lindert. Allerdings sind die durchgeführten Studien alt und von mangelhafter methodischer Qualität (Huskisson 1974; Hardin 1979; Seidman 1988; Wienecke 2004).

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann die Gabe von Paracetamol indiziert sein.

5.3.2 Opioidanalgetika

Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung. Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller bisher genannten Therapieoptionen gestellt werden. In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt sein. Die Auswahl der einzelnen Substanzen sollte sich am Stufenschema der WHO orientieren. Nur starke Opioide übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit (Furlan 2006).

Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

Die multidisziplinäre nicht-medikamentöse, nicht-invasive Behandlung gehört neben der medikamentösen Therapie zu den Prinzipien des Krankheitsmanagements der frühen RA (s. auch Kapitel 4.2). Sie zielt vor allem auf Schmerzlinderung, Verbesserung bzw. Erhaltung der Körperfunktionen, Alltagsaktivitäten und Teilhabe am sozialen Leben. Die wichtigsten Verfahren, die im Wesentlichen bei Patienten mit nicht früher RA untersucht wurden, werden in diesem Kapitel zusammengefasst. Informationen zu den Inhalten der Behandlungen hat die Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zusammengestellt (2007). Alternative Methoden werden im Kapitel 7 dargestellt

6.1 Physiotherapie

Die Physiotherapie, vor allem Krankengymnastik, ist in der Praxis der Behandlung von Patienten mit RA weitgehend etabliert. Physiotherapie erhöht die Selbsteffizienz, die Kenntnis und verbessert die morgendliche Gelenksteife (Bell 1998); die Aussagen hinsichtlich der Effekte sind jedoch auf Grund der Studien mit Unsicherheit behaftet.

6.1.1 Bewegungstherapie inkl. Krankengymnastik und Sporttherapie

Schonung und Ruhe haben mehr negative als positive Folgen für die meisten Patienten mit RA (Mayoux Benhamou 2007) und können zu zunehmender Schwäche und funktioneller Beeinträchtigung führen; dem wirkt die Bewegungstherapie entgegen (Metsios 2008; Neill 2006; Wessel 2004).

Krankengymnastik ist die planmäßige, gezielte Anwendung von Bewegungsübungen mit dem Ziel, Schäden an den Bewegungsorganen zu begegnen und funktionelle Defizite auszugleichen. Übungen im warmen Bewegungsbad werden gegenüber Trockenübungen von den Patienten subjektiv besser eingeschätzt mit entsprechend höherer Compliance, allerdings ohne Unterschied anderer Zielgrößen, die sich bei beiden Verfahren ähnlich verbesserten (Eversden 2007).

Im Rahmen der Sporttherapie werden dynamische Trainingsprogramme mit dem Ziel durchgeführt, die negativen Effekte der RA auf die muskuläre Kraft, die Ausdauer und die aerobe Kapazität (Belastbarkeit) des Patienten auszugleichen. Spezielle regelmäßige Kraft- und Ausdauertrainingsprogramme können die Muskelkraft und den Grad der funktionellen und psychischen Beeinträchtigung verringern ohne negative Effekte auf Schmerz, Krankheitsaktivität oder strukturelle Gelenkveränderungen (Bulthuis 2007; Bulthuis 2008; Neuberger 2007; Plasqui 2008; Gaudin 2008).

Die langfristige Compliance für regelmäßige Bewegungsübungen und körperliche Aktivität wird durch persönlichen Kontakt zu Therapeuten und zur Gruppe gestärkt (de Jong 2003; van den Berg 2006).

Ermutigen Sie Ihre Patienten, regelmäßige dynamische Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchzuführen.



Verordnen Sie bei Ihren Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie.



6.1.2 Hydro-, Thermo-, Laser-, Elektro-, Ultraschall-Therapie und Massage

Obwohl die Hydro-Therapie zu den ältesten Therapieformen der RA gehört, ist die Datenlage spärlich. Die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit der Hydro-Therapie kommen zu dem Schluss, dass trotz positiver kurzfristiger Effekte in einzelnen Studien (z.B. für mineralische Bäder) aus der Gesamtheit der vorliegenden Studien aufgrund schlechter methodischer Qualität eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit nicht möglich ist (Verhagen 2003; Verhagen 1997).

Trotz empirisch guter lokaler symptomatischer Wirkung der Kälteapplikation für akut entzündete Gelenke wird in einer systematischen Übersichtsarbeit die Datenlage für die Beurteilung der Kälte-therapie als unzureichend eingeschätzt (Robinson 2002). Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kälte-therapie gegenüber lokalen Kälteanwendungen konnte in einer einfach verblindeten kontrollierten Studie nicht gesichert werden (Hirvonen 2006).

Auch für Wärmeapplikation, sowie zur Elektro- oder Laser-Therapie werden die Daten in Übersichtsarbeiten als unzureichend oder widersprüchlich eingeschätzt (Brosseau 2005; Robinson 2002; Brosseau 2002); begrenzte Hinweise existieren lediglich für den symptomatischen Effekt von Wachsenwendungen, transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) und Ultraschalltherapie (Casimiro 2002). Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Massage bei RA liegen nicht vor.

6.2 Sport

Die positiven Effekte von Sport und Training sind neben dem Erhalt von Gelenkführung und Beweglichkeit in einer ausreichend kräftigen Muskulatur sowie der Wirkung auf den Gesamtorganismus zu sehen. Bei Empfehlungen ist die individuelle Belastbarkeit auf jeden Fall zu berücksichtigen. Im akuten Schub sollten die Patienten auf Sport verzichten. Empfehlenswerte Sportarten sind vor allem Schwimmen und Radfahren, evtl. Gymnastik, Gehen/ Walking auf weichem Boden und Tanzen. Spitzenbelastungen sind zu vermeiden.

Nicht zu empfehlen sind Kampfsportarten, Krafttraining mit hohen Belastungsintensitäten, Sportarten mit hohem Verletzungsrisiko, extreme Dauerleistungen und Sportarten, die zu einseitigen Belastungen führen.

Valide Studien zum Thema liegen nicht vor.

Fördern Sie die Motivation Ihrer Patienten zu sportlicher Aktivität, entsprechend der individuellen Belastbarkeit.



6.3 Ergotherapie

Gelenkschutzunterweisungen sind Teil einzelner ergotherapeutischer Interventionen oder finden im Rahmen von Patientenschulungsprogrammen statt (s. Abschnitt 6.6). Die Inhalte von ergotherapeutischen Unterweisungen, Hilfsmittelberatungen/-training, Anfertigungen bzw. Verordnungen von Orthesen, Funktions- und Lagerungsschienen sowie Beschäftigungs-/Arbeitstherapie sind von der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zusammengestellt worden (2007).

Nur wenige randomisierte Studien sind bisher dazu durchgeführt worden. Nach den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit liegt begrenzte Evidenz für den Nutzen einer umfassenden Ergo-Therapie bei Patienten mit RA vor, definiert als Verbesserung des Funktionsstatus (Steultjens 2005; Steultjens 2002).

Bei Analyse der Einzelmaßnahmen lässt sich allein für die Anleitung zum gelenkschonenden Verhalten ein Effekt belegen; auch hier ist verbesserte Funktionalität das Resultat.

Der Nutzen von Gelenkschienen wird unterschiedlich beurteilt und ist nicht durch Studien hoher Qualität belegt (Egan 2003; Muggli 2002). Es existieren Hinweise für einen begrenzten Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion. Orthesen sind häufig individuell anzufertigen und nach Gebrauchskontrolle anzupassen.

Bieten Sie Ihren Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und der Alltagsaktivitäten eine qualifizierte ergotherapeutische Beratung an.



6.4 Orthopädische Schuhversorgung

Neben der Beachtung von gutem Schuhwerk, welches ausreichend Komfort, Mobilität und Stabilität bietet, ist nach den Hilfsmittelrichtlinien die Verordnung von individuell angefertigten orthopädischen Schuheinlagen bzw. Schuhen durch fachkundige Verordner zu erwägen. Sie können Schmerzen lindern, Hallux valgus-Progression verzögern und das Gehen verbessern (Clark 2006; Farrow 2005; Egan 2003; Hawke 2008). Es ist nicht geklärt, ob hierdurch weitere typische, im Verlauf auftretende Fehlstellungen des Rück- oder Vorfußes protrahiert werden können.

Stellen Sie Ihre Patienten mit Fußbeschwerden trotz ansonsten ausreichender Therapie einem Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vor.



6.5 Psychologische Interventionen

Psychologische Interventionen sollen vor allem durch eine günstige Beeinflussung von psychischer Stabilität, aktivem Coping-Stil und Stress die Verminderung von Schmerz, Behinderung und Krankheitsaktivität unterstützen. Wesentliche Formen sind Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigungsprogramme außerhalb und innerhalb der Patientenschulung (s. Kapitel 6.6) sowie Psychotherapie. Sie haben ihre Effektivität in zahlreichen Studien nachgewiesen u.a. bzgl. Coping, Selbstwirksamkeit, Schmerz, Behinderung im Alltag und reduzierter Krankheitskosten (Astin 2002; Dixon 2007; Savelkoul 2003; Evers 2002; Sharpe 2003; Sharpe 2008).

| | |
|---|-------------------------------------|
| Bieten Sie Ihren Patienten – insbesondere denen, bei denen Zeichen unzureichender Krankheitsbewältigung zur Beschwerdepersistenz beitragen – eine psychologische Intervention an. | <input checked="" type="checkbox"/> |
|---|-------------------------------------|



6.6 Patienteninformation / Patientenschulung

| | |
|---|-------------------------------------|
| Verwenden Sie, wann immer möglich, in erklärenden Gesprächen mit Ihren Patienten absolute Risikomaße (z.B. »number needed to treat«). | <input checked="" type="checkbox"/> |
|---|-------------------------------------|



Die koordinierte Behandlung durch alle beteiligten Disziplinen soll auch gewährleisten, dass der Patient konsistente Informationen erhält (s. Anhänge). Umfassende Informationen über seine Erkrankung, sowie Rat und Hilfe zur Selbsthilfe sollen dem Betroffenen helfen, ein möglichst normales Leben zu führen (entsprechendes Informationsmaterial stellt z.B. die Deutsche Rheuma-Liga unter <http://www.rheuma-liga.de> zur Verfügung: »Rheumatoide Arthritis – Therapie und Lebensperspektiven« Ein Ratgeber für Betroffene). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat in Kooperation mit der Deutschen Rheuma-Liga für die RA ein Patientenschulungsprogramm entwickelt und evaluiert. Es wird in Kleingruppenseminaren von einem Team aus einem Rheumatologen, Psychologen, Krankengymnasten und Ergotherapeuten durchgeführt (2007).

Studien (Niedermann 2004; Riemsma 2003), welche verschiedene Formen der Patientenschulung untersuchen, auch solche, die verhaltenstherapeutische Maßnahmen beinhalten, zeigen kurzfristig positive Effekte hinsichtlich funktionaler Einschränkungen, Anzahl der betroffenen Gelenke, sowie der Selbstbeurteilung durch den Patienten und langfristig einen positiven Trend bezüglich des Funktionsstatus.

Patienteninformation und -schulung sind wesentliche Bestandteile der koordinierten Versorgung von RA-Patienten. Die Patienten sollen mündliche und schriftliche Informationen über ihre Erkrankung und die Behandlung erhalten.

Patienten, die mehr über ihre Erkrankung und die Behandlung erfahren wollen, sollte die Teilnahme an existierenden Patientenschulungsprogrammen angeboten werden.

Bieten Sie Ihren Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an.



Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis

Zu einer Vielzahl von Verfahren, die angewendet werden, gibt es keine Studien. Im Folgenden wird daher nur auf die Behandlungsmethoden Bezug genommen, für die systematische Reviews akzeptabler Qualität vorliegen; Primärliteratur wurde nicht gesucht.

Bei fast allen hier abgehandelten Studien werden klinische Parameter – vor allem Schmerz und Beweglichkeit – als Outcome-Parameter benutzt; Aussagen zur Krankheitsaktivität werden nur in Ausnahmen anhand von BSG oder CRP, nie anhand von Röntgenbefunden etc. gemacht.

7.1 Akupunktur

Es liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zur Anwendung der Akupunktur bei rheumatoider Arthritis ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer vor (Wang 2008; Lee 2008). Beide zeigten bei heterogener Studienlage keinen signifikanten Effekt bezüglich klinischer Endpunkte (meist Schmerzscores) gegenüber Placebo oder anderen Interventionen.

7.2 TENS

Es liegt ein Cochrane Review vor, (Brosseau 2003) der konventionelle TENS (C-TENS) und Akupunktur-like TENS (AL-TENS) miteinander und zu Placebo vergleicht. Es zeigt sich, dass AL-TENS gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung des Ruheschmerzes, nicht aber des Greif-Schmerzes erreichte. C-TENS hingegen führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Schmerzreduktion, aber einer größeren Zufriedenheit auf Seiten der Patienten. Die Studien sind sehr klein und methodisch von mittlerer Qualität.

7.3 Tai Chi

Es liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zu Tai Chi bei rheumatoider Arthritis ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer vor (Lee 2007; Han 2004). In einem Review wird eine Verbesserung der Beweglichkeit gesehen. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Effekte bei schlechter Studienqualität.

7.4 Ayurveda

Eine systematische Übersichtsarbeit zur ayurvedischen Behandlung bei rheumatoider Arthritis sieht keine ausreichende Evidenz für einen Nutzenbeleg (Park 2005).

7.5 Radon Therapie

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung der Radontherapie bei rheumatoider Arthritis fand eine als methodisch gut bewertete randomisiert kontrollierte Studie, der nur in der 6-Monats-Auswertung einen signifikanten Effekt auf Schmerz zeigte (Falkenbach 2005).

7.6 Ernährung

Zur Frage der Beeinflussung der RA und deren Symptomatik durch Ernährung wurde keine methodisch akzeptable systematische Übersichtsarbeit gefunden.

7.7 Phytotherapeutika

Zwei qualitativ fragwürdige systematische Übersichtsarbeiten zu pflanzlichen Medikamenten allgemein und je eine methodisch akzeptable systematische Übersichtsarbeit zu Weihrauch, Grünlippmuschelextrakt und Wilfords Dreiflügelfrucht sehen keinen Nutzenbeleg für die jeweils untersuchte Intervention (Setty 2005; Weiner 2004).

7.8 Homöopathie

Es gibt zur Homöopathie eine Metanalyse (Jonas 2000), in der insgesamt 6 Studien – 3 davon bei rheumatoider Arthritis – zusammengebracht wurden (2 bei degenerativen Gelenkschmerzen und eine bei Fibromyalgie; insgesamt 392 Patienten). Bei diesen methodisch als mittelmäßig gut eingeschätzten Studien fand sich insgesamt – also nicht auf RA isoliert ausgewertet – eine signifikante Verbesserung unter homöopathischer Behandlung.

7.9 Zusammenfassung

Inzwischen liegen zu einigen komplementären Verfahren zur Anwendung bei RA auch methodisch gute bis mittelmäßige Studien vor. In Bezug auf die Behandlung der RA gibt es jedoch weiterhin keine Studien, die den Krankheitsverlauf an sich in Bezug auf dessen Beeinflussung durch ein Verfahren untersucht haben. Fast immer sind der Schmerz, manchmal die Schwellung der Gelenke und selten Surrogat-Parameter wie z.B. CRP als Outcome-Parameter benutzt worden. Untersuchungen zur frühen RA fehlen gänzlich.

Patienteninformation

Die Leitlinie »Management der frühen rheumatoiden Arthritis« hat das Ziel, die Möglichkeiten für eine gute Versorgung von Neuerkrankten mit der entzündlichen Gelenkerkrankung »rheumatoide Arthritis« aufzuzeigen, über die eine bessere Prognose und Lebensqualität der Betroffenen erreicht werden kann. Wichtig sind dabei ein rechtzeitiges Erkennen durch die richtige Deutung der Krankheitszeichen und der frühzeitige Beginn einer spezifischen Therapie.

■ Begründung der Leitlinie:

Die vorliegende Patienteninformation dient dazu, Sie, die Patienten, verständlich über Ihr Krankheitsbild, die diagnostischen Maßnahmen und die Therapiemöglichkeiten zu informieren, wie sie in der Leitlinie dargestellt sind. Mit diesen Informationen können Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt aktiv an Ihrer Behandlung teilhaben. Die Patienteninformation basiert auf den Empfehlungen der Medizinischen Leitlinie »Management der frühen rheumatoiden Arthritis«, die von einer Expertengruppe verschiedener Fachrichtungen und Patientenvertretern systematisch entwickelt und wissenschaftlich begründet wurde.

Die wesentlichen Informationen dieser Leitlinie für Patienten ergeben sich aus der Beantwortung folgender drei Fragen:

- »Was bedeutet die Erkrankung für mich?«
- »Was kann mein Arzt für mich tun?«
- »Was kann ich selber tun?«

Darüber hinaus macht die Leitlinie Aussagen und Empfehlungen zur Früherkennung der rheumatoiden Arthritis, die eine große Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung haben. Auf diese wird in dieser Patientenversion, die den Betroffenen anspricht, nicht eingegangen.

8.1 Was bedeutet die Erkrankung für mich?

Bei Ihnen wurde die Diagnose »Rheumatoide Arthritis« gestellt.

Wie sich diese Krankheit bei Ihnen auswirkt, wissen Sie selbst am besten. Typische Beschwerden sind eine Morgensteifigkeit meist der Fingergelenke mit Bewegungseinschränkungen und Kraftlosigkeit der Hände. Die Gelenke schmerzen infolge der Entzündung. Alltagstätigkeiten, die Ihnen bisher leicht gefallen sind, können nun auf einmal schwer, wenn nicht sogar unmöglich werden. Im Laufe der Zeit können weitere Gelenke betroffen werden. Manchmal steht auch ein allgemeines Krankheitsgefühl im Vordergrund. All das kann Ihre Lebensqualität mehr oder weniger einschränken.

Wenn ein Arzt die Diagnose rheumatoide Arthritis stellt, geht er/sie zudem davon aus, dass es sich um einen chronischen, d.h. lang andauernden, Prozess handelt, der Einfluss auf die Gestaltung Ihres Alltages und Ihr weiteres Leben nimmt.

Das Krankheitsgeschehen und die Abläufe im Körper sind nicht einfach zu verstehen. Trotzdem möchten wir Sie ermuntern, mehr darüber zu wissen, weil Sie dann auch nachvollziehen können, wieso der Arzt Medikamente oder z.B. Krankengymnastik verordnet.

8.1.1 Frühe Rheumatoide Arthritis – Um welche Erkrankung handelt es sich?

Bei einer rheumatoiden Arthritis handelt es sich

- a) um eine systemische, d.h. den ganzen Körper betreffende, Erkrankung.
- b) Die Krankheit zeigt sich vor allem an den Gelenken.
- c) Es handelt sich zumeist um eine chronische Erkrankung, d.h. lang andauernde Erkrankung, für die wir bisher keine Heilung kennen.
- d) Der Begriff »Rheumatoide Arthritis« bedeutet »Gelenkentzündung, die zum rheumatischen Formenkreis gehört«. Eine frühere Bezeichnung lautete »chronische Polyarthritis« (poly = viele, Arthritis = Gelenkentzündung)
- e) Die Erkrankung verläuft bei vielen Patienten schubweise, d.h. es kann entzündungsfreie Intervalle geben.
- f) Es handelt sich um die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke
- g) Früh bedeutet zumeist, dass noch keine bleibenden Gelenkschäden aufgetreten sind

8.1.2 Was ist ein Gelenk?

Ein Gelenk ist die Verbindung zweier Knochen. Es besteht aus einem Gelenkkopf und einer Gelenkpfanne, die zueinander passen und gegeneinander beweglich sind. Mit den Gelenken ist die Bewegung des Körpers erst möglich.

Die Gelenkflächen sind mit Knorpel überzogen, welcher als Gleitfläche und Stoßdämpfer zwischen den Knochen fungiert. Eine Gelenkkapsel umgibt das Gelenk. Die innere Schicht der Gelenkkapsel ist mit der Gelenkinnenhaut (Synovialis) überzogen, die die Synovialflüssigkeit herstellt, um das Gelenk »zu schmieren«.

8.1.3 Was ist der Auslöser der Erkrankung?

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis ist bis heute unbekannt und Gegenstand intensiver Forschung.

Eine große Bedeutung hat wohl das Immunsystem, welches den Menschen vor Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze etc.), Fremd- und Schadstoffen von außen oder auch aus dem eigenen Körper (entartete Zellen, innere Keime), schützt.

Die »Waffe« des Immunsystems, um gefährliche Eindringlinge unschädlich zu machen, ist die Entzündung.

Die meiste Zeit bemerken wir nichts von der Arbeit des Immunsystems. Wenn wir gesund sind, ist das ein Zeichen eines gut funktionierenden Immunsystems.

Bekannt ist, dass im Immunsystem Erkennungsfehler passieren können. Wenn das Immunsystem nicht mehr zwischen »eigen« und »fremd« unterscheidet, dann bekämpft es mit der Waffe der Entzündung körpereigene Strukturen. Dies nennt man Autoimmunität.

Im Falle der RA zeigt sich die Abwehr an der Gelenkinnenhaut. Hier kommt es zu einer chronischen Entzündung.

8.1.4 Welches sind die Folgen der RA, wenn sie unbehandelt bleibt?

Die chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut greift auf die umliegenden Strukturen wie Knorpel, Knochen und Weichteilgewebe über und zerstört diese. Knorpel und Knochen werden angegriffen, was eine Bewegung des Gelenks sehr erschwert bis unmöglich macht. Die Folge können Fehlstellungen der Gelenke und Verformungen die Finger sein. Die Gelenke verlieren unbehandelt im Verlaufe weniger Jahre ihre Funktion. Bei schweren Krankheitsverläufen kann dies zu starken Beeinträchtigungen im Alltag, zum Ausscheiden aus dem Beruf und zu frühzeitiger Berentung führen.

8.1.5 Therapieziel

Das Ziel der Therapie heißt »Remission«. Remission bedeutet, dass die Entzündung gestoppt wird und damit die Krankheit für den Betroffenen nicht mehr wahrnehmbar ist, die Symptome also verschwunden sind und es nicht zu weiteren Gelenkzerstörungen kommt. Dies bedeutet, dass die Krankheit unter Kontrolle ist und ruht. Dieses Therapieziel ist heute für viele Betroffene erreichbar.

8.1.6 Warum früh zum Rheumatologen gehen?

Bestehen die Krankheitszeichen (Symptome) noch keine 6 Monate und die Krankheit wird in diesem Zeitraum diagnostiziert und eine Basistherapie (Basistherapie siehe S. 80) begonnen, besteht die beste Möglichkeit einer effektiven Therapie im Sinne einer Remission. In diesem Zeitraum sind die Gelenke durch die Entzündung noch nicht angegriffen. Die Folgen der rheumatoiden Arthritis – zerstörte Gelenke mit Funktionsverlust – können in diesem Zeitfenster am ehesten verhindert werden. Aber auch wenn die Erkrankung erst später diagnostiziert wird, ist eine sog. Basistherapie (siehe unten) noch hilfreich.

8.1.7 Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognose)

Die Ausprägungen der RA zu Beginn und im Krankheitsverlauf sind individuell sehr unterschiedlich. Gerade am Anfang der Erkrankung ist der Verlauf für den einzelnen Patienten nur begrenzt vorhersehbar. Sicher spielen die Entzündung und auch das Vorliegen von Rheumafaktoren oder ähnlichen Antikörpern sowie die Dauer bis zur Einleitung einer Basistherapie dabei eine Rolle.

8.1.8 Seelische Belastung

Eine chronische Erkrankung, die mit Schmerzen, Gelenksteifigkeit und Müdigkeit einhergeht, kann Angst und Hilflosigkeit auslösen.

Um die vielfältigen seelischen und körperlichen Begleiterscheinungen einer RA besser zu bewältigen, kann es Sie in Ihrer Krankheitsbewältigung unterstützen, sich einer Selbsthilfegruppe anzuschließen oder sich von erfahrenen anderen Betroffenen Rat zu holen. Hierbei hilft die Deutsche

Rheuma-Liga. Außerdem gibt es Patientenschulungskurse und Seminare, in denen Sie zuverlässige Informationen über Ihre Erkrankung von einem erfahrenen Team aus Ärzten und Psychologen erhalten. Diese vertiefenden Schulungen wurden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Rheuma-Liga entwickelt.

Sie unterstützen Sie dabei, die negativen seelischen Folgen der Erkrankung zu vermindern. Ein neues Selbstbewusstsein im Umgang mit Ihrer Erkrankung trägt zum Erhalt Ihres seelischen Wohlbefindens bei und Sie haben wieder mehr Freude am Leben.

8.2 Was kann mein Arzt für mich tun?

Eine eindeutige Diagnose ist die wichtigste Voraussetzung für die Therapie. Die folgenden Untersuchungen dienen dazu:

8.2.1 Klinische Untersuchung durch den Rheumatologen

Der Arzt tastet die Gelenke ab und unterscheidet eine entzündliche Schwellung von z.B. einer knöchernen Auftreibung, wie sie bei der Arthrose vorkommt. Das sichtbare Verteilungsmuster der Entzündung in den betroffenen Gelenken (vor allem Fingerknöchel und Fingermittelgelenke) gibt weitere Hinweise auf eine RA. Die Krankheitsgeschichte Ihrer Familie (Familienanamnese) kann ebenso Aufschluss geben, denn es kommt nicht selten vor, dass ein Verwandter ebenfalls eine RA hat/hatte.

8.2.2 Labor

Einige wichtige Informationen erhält Ihr Arzt durch Untersuchungen des Blutes.

BSG (oder BKS; Blutsenkungsgeschwindigkeit)

Die BSG ist eine Untersuchung, die einfach und nicht besonders spezifisch eine Entzündung im Körper feststellen lässt. Die BSG ist bei vielen anderen Erkrankungen erhöht (erhöhte Werte sprechen zum Beispiel für eine Entzündung), und sie kann erhöht sein, ohne dass sich eine Ursache dafür findet. Auf der anderen Seite schließt eine normale BSG einen entzündlichen Vorgang im Körper nicht aus.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ebenfalls ein Hinweis auf eine akute oder chronische Entzündung oder eine Autoimmunerkrankung. Dieser Wert ist z.B. auch bei Infektionen erhöht. Das CRP deutet etwas sicherer und schneller als die BSG auf eine Entzündung hin, weil die BSG auch bei nicht-entzündlichen Erkrankungen erhöht sein kann.

Rheumafaktor (RF)

Der Rheumafaktor (RF) ist ein Wert, der bei vielen Patienten mit rheumatoider Arthritis im Blut nachweisbar ist. Etwa 1/3 der Patienten mit rheumatoider Arthritis, zu Anfang sogar mehr, haben keinen Rheumafaktor, zudem gibt es Menschen, bei denen ein Rheumafaktor nachgewiesen wird, die aber

keine rheumatoide Arthritis haben. Mit der Bestimmung des Rheumafaktors kann man die Diagnose rheumatoide Arthritis wahrscheinlicher machen, aber weder beweisen noch ausschließen.

Der Rheumafaktor ist ein Autoantikörper gegen körpereigene Eiweiße.

Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA)¹

z.B. CCP- und MCV- Antikörper, sind sicherere Hinweise für eine frühe RA und daher aussagekräftiger für die Diagnosestellung. Hohe Titer geben einen Hinweis auf den möglichen Krankheitsverlauf und das Risiko für eine Gelenkzerstörung.

8.2.3 Bildgebung

Röntgen

Mittels Röntgenaufnahmen werden die Hände und Füße zu Beginn untersucht, um den Ausgangszustand der Gelenke abzubilden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden diese Untersuchungen wiederholt, um den Erfolg der Therapie zu ermitteln und die Prognose besser beurteilen zu können.

Sonographie

Die Sonographie benutzt Ultraschallwellen, die sich im Gewebe ausbreiten und dort von den verschiedenen Gewebearten unterschiedlich reflektiert werden.

Die Ultraschalluntersuchung (Sonographie) oder die MRT der Gelenke lässt den Rheumatologen Entzündungen der Gelenke (Arthritis) oder Sehnenscheiden (Tenovaginitis) oft schneller erkennen als mittels Röntgenuntersuchung. Die Sonographie ersetzt nicht die Funktion des Röntgens für die Verlaufsbeurteilung (s.o.).

Eine Skelettszintigraphie kann eine sinnvolle Ergänzung darstellen, um durch das Verteilungsmuster der Gelenkentzündung Klarheit über die Art der rheumatischen Erkrankung zu erhalten. Unterschiedliche rheumatische Erkrankungen zeigen ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Entzündungen.^{2, 3}

1 ACPA: CPP-Antikörper (Cyclisch citrullinierte Peptide) und MCV-Antikörper: (Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin): sind die zur Zeit spezifischsten Laborwerte für eine frühe RA und eignen sich daher hervorragend zur frühen Diagnosesicherung.

2 MRT (Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie): diese ist ein Schnittbildverfahren, das mittels eines Magneten, also ohne Röntgenstrahlen, die verschiedenen Gewebearten mit und ohne Kontrastmittel sehr klar darstellen kann. Weichteilschwellungen und frühe Knochenveränderungen (Knochenödeme) können im Gegensatz zum konventionellen Röntgen gut erkannt werden.

3 Szintigraphie: Die Szintigraphie ist ein bildgebendes Verfahren unter Verwendung von radioaktiven Substanzen mit kurzer Halbwertszeit. Das bedeutet, dass dem Patienten ein radioaktives Arzneimittel intravenös gespritzt wird, um anschließend die Verteilung und Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe und im Knochen darzustellen. Die Abstrahlung der Gammastrahlen wird mit einer Gammakamera fotografiert. Das radioaktive Arzneimittel (Technetium-99) hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden, d.h. nach dieser Zeit ist die Hälfte im Körper rückstandslos zerfallen.

8.2.4 Prinzipien der Therapie

Es ist wichtig, so früh wie möglich den Prozess, der die Gelenke zerstört, aufzuhalten.

Gerade zu Beginn der Erkrankung schreitet die im Röntgenbild sichtbare Gelenkzerstörung am stärksten fort; und das bedeutet auch, dass der Rheumatologe Sie zu diesem Zeitpunkt am effektivsten therapieren kann. Außerdem: je früher die Therapie einsetzt, umso besser sind die Chancen für einen vollständigen Krankheitsstopp. Eine dauerhaft kontrollierte Krankheitsaktivität (Remission) ist das Ziel der Therapie.

Zu Beginn der Erkrankung lässt sich häufiger eine solche Remission erreichen als in späteren Phasen.

Um dieses Ziel zu erreichen, wird eine Basistherapie mit DMARDs (Disease-Modifying-anti-Rheumatic Drug = Krankheitsmodifizierende Medikamente) begonnen. Damit ist der Einsatz von Medikamenten gemeint, die gezielt in den Entzündungsprozess eingreifen. Der konsequente kontinuierliche Einsatz von klassischen DMARDs halbiert das Risiko eines auf dem Röntgenbild sichtbaren Fortschreitens der Gelenkzerstörung. Da allerdings nicht alle Patienten davon betroffen sind, ist der erwartbare Nutzen auf alle Patienten bezogen etwas niedriger.

Es gibt verschiedene solcher klassischen DMARDs und es kann durchaus sein, dass die gewählte Medikation aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder einer nicht ausreichenden Wirksamkeit durchaus auch in den ersten Monaten verändert werden muss.

Medikamentöse Therapie

Die Behandlung mit Medikamenten dient dazu, die Aktivität der Krankheit zum Stillstand zu bringen. Die Folgen sind, dass Schmerzen und Gelenkschwellungen sowie Steifigkeit nachlassen, die Gelenkzerstörung verhindert wird und sich Ihre Lebensqualität verbessert.

Zu Wirkung, Überwachung der Therapie und unerwünschten Wirkungen siehe Therapie-Informationsbögen der einzelnen Medikamente im Internet: <http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>.

a) Basistherapie: diese umfasst langfristig wirkende Antirheumatika, das heißt, die Wirkung dieser Therapie tritt erst nach einigen Wochen bis Monaten ein. Sie werden mit »DMARD« abgekürzt (s.o).

Sie haben keine direkte Wirkung auf die Symptome einer RA. Sie verändern den Verlauf der Erkrankung, indem sie ihn verlangsamen und im besten Fall zum Stillstand bringen (Remission), worauf in der Folge die Symptome zurückgehen. Je früher Sie ein Basistherapeutikum erhalten, umso besser kann es wirken. Zu den klassischen DMARDs zählen u.a. Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Hydroxycloquin, Leflunomid, Methotrexat und Sulfasalazin.

b) Glukocortikoide (»Cortison«): Glukocorticoide gehören zu den Hormonen, die in der Nebennierenrinde des Menschen gebildet werden. Cortisol ist eines davon. Es wird vorwiegend in den frühen Morgenstunden produziert und ist für den menschlichen Stoffwechsel lebensnotwendig. Als Medikament »Cortison« wirkt es rasch entzündungshemmend und unterdrückt Reaktionen des Immunsystems. Es gibt viele Menschen, die Cortison ablehnend gegenüberstehen. Jedoch ist es einer der besten entzündungshemmenden Wirkstoffe, die zur Behandlung zur Verfügung stehen. Die Cortisontablette wird meist in den frühen Morgenstunden eingenommen, um die körpereigene Hormonproduktion möglichst wenig zu beeinträchtigen.

Da die Wirkung der Basistherapeutika (s.o.) erst mehrere Wochen oder Monate nach der ersten Gabe eintreten kann, ist zu Beginn der Erkrankung der Einsatz von niedrig dosiertem Cortison

häufig sinnvoll, um die Entzündung in den Gelenken bereits möglichst früh zu hemmen. Cortison lindert rasch die Symptome. Wenn das Basistherapeutikum wirkt, kann die Cortisongabe in Absprache mit dem Arzt langsam reduziert werden.

Cortison kann auch direkt in ein stark betroffenes Gelenk gespritzt werden, um dort eine schnelle Linderung der Beschwerden zu erzielen.

- c) NSAR = Nicht-steroidale (=ohne Cortison) Antirheumatika wirken entzündungshemmend und schmerzstillend. Diese Medikamente haben **keinen** Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, sie wirken **rein** symptomatisch. Der Weg, auf dem diese Medikamente wirken, birgt das Risiko, dass es zu unerwünschten Wirkungen besonders an Magen-Darm, Nieren und Herz kommen kann. Stimmen Sie die Therapie mit NSAR, wie auch jede andere Behandlung, die Sie sonst bekommen, gut mit Ihrem Arzt ab. Es ist sinnvoll eine möglichst niedrige und noch wirksame Dosis der NSAR einzunehmen.

Nehmen Sie auf keinen Fall verschiedene Medikamente aus der Gruppe der NSAR gleichzeitig ein. Patienten mit Risikofaktoren (für Magen-Darm, Nieren- Herzerkrankungen) sollten begleitend Medikamente zum Schutz gegen Magengeschwüre (Ulkusprophylaxe) nehmen. Zu den NSAR gehören z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin und andere. Wenn Ihre DMARD Behandlung gut anspricht und Sie keine Schmerzen oder Morgensteifigkeit mehr haben, können Sie die NSAR auch vollständig absetzen.

- d) Schmerzmittel: In Ausnahmefällen und bei bestehenden Gegenanzeigen gegen NSAR kann die Gabe von Paracetamol oder sogar Opioidanalgetika angezeigt sein.
- e) Biologika: Biologika, auch biologische DMARDs genannt, sind gentechnisch hergestellte Wirkstoffe mit sehr gezielten Angriffszielen im Immunsystem. Diese Angriffsziele können zum einen verschiedene Botenstoffe (sog. Zytokine) der Entzündung sein, die die Entzündung in Gang halten. Dazu zählen der Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), Interleukin-1 und Interleukin-6. Die Unterbrechung des Kontaktes zwischen Zytokin und der Zelle verhindert die weitergehende Entzündungsverstärkung. Dieser Kontakt kann auf verschiedene Arten gehemmt werden: der Wirkstoff besetzt die Andockstelle (= den Rezeptor) an der Zielzelle und verhindert so die Wirkung des Zytokins auf die Zelle; oder das Zytokin wird abgefangen, bevor es sich an die Zelle setzt oder der Wirkstoff bindet und neutralisiert das Zytokin.

Andere Biologika sind gegen Zellen im Immunsystem gerichtet. Dazu zählen z.B. die B-Zelle und die T-Zelle. B- und T-Zellen gehören zu den weißen Blutkörperchen und produzieren viele verschiedene Antikörper, darunter den Rheumafaktor (RF), cyclisch citrullinierte Peptide (CCP) oder antinukleäre Antikörper (ANA), die in der Rheumatologie eine große Rolle spielen.

Zumeist werden Biologika mit klassischen DMARDs kombiniert, da sie sich in ihrer Wirksamkeit gegenseitig verstärken. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Erzielen einer Remission.

Welche Behandlung ist für Sie die richtige?

Die Wahl der Medikamente hängt von drei Faktoren ab: Ihrer individuellen Prognose, der vorliegenden Krankheitsaktivität und möglichen anderen Erkrankungen, die bei Ihnen vorliegen, bzw. Gegenanzeigen für Medikamente.

Zu Beginn einer RA weiß man als Patient und als Arzt nicht, wie der Verlauf über die Jahre sein wird. Zugleich aber erfährt man, dass eine frühe Behandlung mittels DMARD/ Basistherapie besonders wirksam ist. Man sollte sich also möglichst früh zu dieser entscheiden – und nicht erst nach ein

oder zwei Jahren, nachdem man seinen bisherigen Verlauf erlebt hat. In einer solchen Situation will man wissen, was man – rein statistisch – zu erwarten hat, wenn man mit DMARDs beginnt oder es sein lässt. Mehr als statistisch kann man es in der Tat nicht beantworten, weil jeder zu diesem Zeitpunkt ja noch nicht durch seinen bisherigen Verlauf als eine Person charakterisiert ist, die einen leichten, einen mittelschweren oder einen schweren Verlauf hat.

Von der Gesamtgruppe der Patienten mit früher RA bringt die Therapie bei etwa jedem dritten Patienten einen echten Nutzen. Ein weiteres Drittel hätte auch ohne Therapie keine nachweisbare Gelenkerstörung gehabt, das dritte Drittel muss die Therapie wegen Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen wieder beenden. Wer zu welchem Drittel gehört, weiß man vorher nicht.

Einige Basistherapeutika dürfen Sie nicht nehmen, wenn z.B. die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist (das heißt, Sie noch Mutter oder Vater werden wollen) oder bei Ihnen eine verborgene Tuberkulose festgestellt wurde, da diese dann ausbrechen kann.

Die systemische medikamentöse Therapie kann durch gezielte lokale Behandlung einzelner Gelenke erweitert werden.

8.3 Nicht-Medikamentöse Therapie

8.3.1 Multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation

Multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation bedeuten, gemeinsam gegen die Krankheit anzugehen. Das Ziel einer koordinierten, problemorientierten Behandlung durch konservativ und operativ tätige Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen und anderen eingebundenen Berufsgruppen ist es, die individuellen medizinischen, psychosozialen, arbeitsbezogenen, verhaltenstherapeutischen und ggf. krankheitsbezogenen finanziellen Probleme aufzugreifen. Eine medizinische Rehabilitation ermöglicht die Weichenstellung für anschließende Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (berufliche Rehabilitation), die die Rückkehr ins Erwerbsleben unterstützen können.

Physiotherapie Schmerzende und geschwollene Gelenke ruhig zu halten und damit zu schonen führt eher zu negativen Folgen wie zunehmende Schwäche und funktionelle Einschränkung durch Versteifung der Gelenke. Hier setzt die Bewegungstherapie an, die sowohl im Trockenen als auch im warmen Wasser durchgeführt werden kann. Gezielte Bewegungsübungen gleichen funktionelle Schäden und Beeinträchtigungen aus, dynamische Übungen und Ausdauertrainingsprogramme stärken Ihre Muskeln, Ihre Ausdauer sowie Ihre Belastbarkeit. Die Übungen haben keine negativen Auswirkungen auf Schmerz, Krankheitsaktivität oder Gelenkveränderungen.

Hydrotherapie Mineralische Bäder können kurzfristige subjektive positive Effekte haben, die bisher wissenschaftlich nicht belegt sind.

Thermotherapie Erfahrungsgemäß nützt die lokale Kälteanwendung bei einer akuten Entzündung in einzelnen Gelenken. Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kältetherapie gegenüber lokalen Kälteanwendungen konnte nicht gesichert werden.

Sport Beachten Sie Ihre individuelle Belastbarkeit. Schwimmen, Radfahren, Walking Gymnastik und Tanzen sind empfehlenswert. Verzichten Sie auf Sport, wenn Sie einen akuten Krankheitsschub haben, vermeiden Sie ansonsten Fehlbelastungen und Sportarten, die ein hohes Verletzungsrisiko bergen, z.B. Kampfsport, Krafttraining mit hoher Belastung und Sportarten mit extremer Dauerleistung. Gehen Sie bei den Übungen nicht bis an die Schmerzgrenze.

Ergotherapie Die Ergotherapie erhält mit gelenkschützenden Übungen die Beweglichkeit der Gelenke und die Muskelkraft der Hände. Sie lernen, Ihre Gelenke schonend einzusetzen und bekommen eine Vorstellung von den Hilfsmitteln, die Ihnen das alltägliche Leben erleichtern.

Orthopädische Schuhversorgung Achten Sie auf gute Schuhe, die ausreichend Komfort, Mobilität und Stabilität bieten. Weiterhin können nach Bedarf Einlagen, orthopädische Schuhzurichtungen (z.B. Abrollhilfen für den Mittelfuß, den Fußballen und die Zehen) sowie in Einzelfällen auch orthopädische Schuhe verordnet und vom Orthopädie-Schuhmacher angefertigt werden. Dies wird die Gelenke entlasten, Ihre Schmerzen lindern und das Gehen verbessern.

Hilfsmittel Öffner für Flaschen, Marmeladengläser, Stiftverdickungen und Griffe für Kämmе, Zahnbürsten und Messer, Scheren mit automatischem Öffnungsmechanismus erleichtern Ihnen die Handhabung alltäglicher Gegenstände und schonen die Gelenke.

8.3.2 Psychologische Unterstützung

Psychologische Unterstützung kann der Verminderung von Schmerz, Stress, Behinderung im Alltag und Krankheitsaktivität dienen und die Selbstwirksamkeit erhöhen. Wesentliche Formen sind Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigungsprogramme außerhalb und innerhalb der Patientenschulung sowie Psychotherapie.

8.3.3 Patienteninformation/ Patientenschulung

Umfassende Informationen und Hilfe zur Selbsthilfe erhalten Sie auch über die Deutsche Rheuma-Liga (www.rheuma-liga.de), zum Beispiel den Ratgeber für Betroffene »Rheumatoide Arthritis – Therapie und Lebensperspektiven«, Herausgeber: Deutsche rheuma-Liga Bundesverband e.V.

Patientenschulungen tragen zu Schmerz- Krankheits- und Stressbewältigung bei. Diese Schulungen sind ein wesentlicher Bestandteil Ihrer multidisziplinären Versorgung.

8.4 Dokumentation der Krankheitsaktivität

Alle drei Monate sollte Ihre Krankheitsaktivität und der Verlauf Ihrer Erkrankung dokumentiert werden. Hierzu wird der DAS28 (Disease Activity Score) eingesetzt. Dieser Wert, der sich aus der Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Ihrem Befinden und einem Entzündungswert errechnen lässt, dient dazu, Ihr Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen.

Zur Dokumentation Ihres Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolges gehört auch die jährliche Röntgenkontrolle von Händen und Füßen, um das Fortschreiten, bzw. den Stillstand der Erkrankung sichtbar zu machen.

8.5 Was kann ich selber tun?

Der tägliche Umgang mit Schmerzen und der eventuelle Verzicht auf bisher selbstverständliche Tätigkeiten sind nicht immer einfach zu verkraften. Umstellungen im täglichen Leben können erforderlich sein, sowohl in Bezug auf die berufliche wie auch die familiäre Situation.

Nehmen Sie Unterstützung in Anspruch: von Partnern, Angehörigen, Freunden und Kollegen und auch von Ärzten, Therapeuten, Beratern und anderen Menschen, die Sie unterstützen können.

Das Wissen über ihre Erkrankung nützt Ihnen bei der Therapie, daher informieren Sie sich über die Erkrankung.

8.6 Wo finden Sie weitere Unterstützung und Informationen?

- www.dgrh.de
- www.rheuma-wegweiser.de
- www.rheuma-liga.de
- www.rheumanet.org

8.7 Ergänzende Verfahren

Ergänzende (sog. alternative) Verfahren können zusätzlich zur notwendigen medikamentösen Behandlung bei RA eingesetzt werden. Ihre Wirkung ist wissenschaftlich nicht bewiesen und es ist dringend davon abzuraten, ausschließlich ergänzende Verfahren bei RA anzuwenden, da diese die von der RA verursachten Gelenkschäden nicht aufhalten.

Ergänzende Verfahren sind z.B. Akupunktur (chinesische Heilkunst), Ayurveda (indische Heilkunst), Diät, Homöopathie, Phytotherapie (Heilpflanzen), Radon-Therapie (schwach radioaktives Edelgas), TaiChi (chinesische Bewegungstherapie), TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation = Elektrotherapie). Sprechen Sie jede ergänzende Therapie mit Ihrem Rheumatologen ab.

8.8 Rheumatologischer Akutfall

Haben Sie starke Beschwerden, geschwollene Gelenke und einen hohen Leidensdruck?

Es handelt sich nicht um einen Notfall im klassischen Sinne, der lebensbedrohlich ist. Zögern Sie jedoch nicht, Ihren Rheumatologen aufzusuchen, er wird die Medikation an die Krankheitsaktivität anpassen.

8.9 Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen

- Lassen Sie sich zu einem Rheumatologen überweisen, der die notwendige Therapie mit Ihnen abstimmt.
- Es kann hilfreich sein, den Arztbesuch schriftlich vorzubereiten.
- Vergegenwärtigen Sie sich genau ihre Beschwerden und nehmen Sie alle medizinischen Unterlagen mit.
- Lassen Sie sich die Therapie erklären und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben. Es gibt keine dummen Fragen!
- Die folgenden Fragen können für Sie wichtig sein:
 - Welches Ergebnis ist durch die Behandlung zu erwarten?
 - Welche Nebenwirkungen und Komplikationen können auftreten?
 - Wie lange wird die Behandlung voraussichtlich dauern?
 - Darf ich während der Behandlung meinen normalen Lebensgewohnheiten nachgehen?
 - Vertragen sich die Medikamente mit meinen bereits einzunehmenden Medikamenten?
- Sie entscheiden gemeinsam mit dem Arzt über die notwendige Therapie
- Falls Sie unsicher sind, fragen Sie nach oder nehmen Sie sich eine paar Tage Bedenkzeit. Manchmal kann auch eine Zweitmeinung weiter helfen.
- Machen Sie sich nach Ihrem Arztbesuch Gedanken, was Sie an Informationen bekommen haben und ob Sie das alles gut verstanden haben. Wenn nicht, dann fragen Sie beim nächsten Arztbesuch unbedingt nach.
- Geben Sie dem Arzt auch eine Rückmeldung, wenn bei Ihnen die verordnete Therapie nicht anschlägt oder es zu Nebenwirkungen kommt. Äußern Sie auch mögliche Bedenken. Nur so kann Ihr Arzt die Therapie verändern und noch individueller anpassen.
- Seien Sie gegenüber Ihrem Arzt immer ehrlich, auch wenn Sie z.B. alternative Heilmethoden ausprobieren.

8.10 Glossar Patienteninformation

| | |
|-----------------------|---|
| ACPA | Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine |
| Anämie | Blutarmut |
| Anamnese | Krankheitsgeschichte |
| Antigen | Stoffe, die im Immunsystem eine Gegenreaktion erzeugen |
| Antikörper | Eiweiße, die das Immunsystem bildet, um Antigene zu binden |
| Arthritis | Gelenkentzündung |
| Autoantikörper | Antikörper, die ein körpereigenes Antigen binden |
| Autoimmunität | Unfähigkeit des Immunsystems, körpereigene Strukturen zu erkennen |

| | |
|--------------------------------|--|
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit, auch BKS, unspezifischer Entzündungsmarker |
| CCP | Cyclisch citrulliniertes Peptid, Antikörper gegen diese Peptide sind ein spezifischer Labormarker für eine RA |
| chronisch | lang andauernd |
| CRP | C-reaktives Protein, unspezifischer Entzündungsmarker |
| DMARD | Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug = Krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente = Basistherapie |
| Erosion | Abbau, z.B. von Knochen |
| Glucocorticoid | Oberbegriff für die verschiedenen Cortisontypen |
| Herzinsuffizienz | Herzschwäche |
| Immunsuppression | Unterdrückung des Immunsystems |
| Indikation | Anzeige |
| Interdisziplinär | Beteiligung mehrerer medizinischer Disziplinen |
| Kontraindikation | Gegenanzeige |
| MCV | Mutiertes citrulliniertes Vimentin, Antikörper gegen MCV sind hochspezifische Laborwerte für eine RA |
| Monoklonaler Antikörper | Antikörper, die auf einer einzigen speziellen Zelllinie produziert werden |
| Monotherapie | Behandlung mit einem Medikament, das nur eine Wirksubstanz enthält |
| MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie (Kernspintomographie) |
| NSAR | Nicht-Steroidale Antirheumatika |
| Osteoporose | Abbau der Knochensubstanz |
| Polyarthritis | Alte Bezeichnung für rheumatoide Arthritis |
| Prognose | Voraussage |
| Prophylaxe | Vorbeugung |
| Remission | Stillstand einer Krankheit mit Symptombefreiheit |
| RF | Rheumafaktor, wenig spezifischer Laborwert für eine RA |
| rheumatoid | zum rheumatischen Formenkreis gehörend |

| | |
|-------------------|--|
| Steroid | Ist eine Stoffklasse der Lipide, aus denen über die Nebennierenrinde Cortisol entsteht |
| Subkutan | unter die Haut |
| Symptom | Krankheitszeichen |
| Synovialis | Gelenkinnenhaut |
| systemisch | den ganzen Körper betreffend |
| TBC | Tuberkulose |
| Zytokin | Botenstoff |

Im Internet finden Sie Therapie-Informationsbögen zu den einzelnen Medikamenten, denen Sie Behandlungsplan, Wirkungsweise sowie Nebenwirkungen entnehmen können. <http://dgrh.de/therapie-ueberwachen.html>

Leitlinienreport

- 9.1 Einleitung – 71
- 9.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie – 71
- 9.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen – 72
- 9.4 Empfehlungserarbeitung – 73
 - 9.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen – 73
 - 9.4.2 Systematische Literaturrecherche/Auswahl der Evidenz – 73
 - 9.4.3 Bewertung der Evidenz/methodische Qualität – 74
 - 9.4.4 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise – 74
 - 9.4.5 Sicherheit NSAR-Recherche – 82
 - 9.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung – 83
 - 9.4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung – 83
- 9.5 Redaktionelle Unabhängigkeit – 83
- 9.6 Verbreitung und Implementierung – 84
- 9.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren – 84
- 9.8 Literatur – 85

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Autoren und Fachgesellschaften – 72
- Tabelle 2 SR Recherche Suchstrategie – 76
- Tabelle 3 RCT Biologika Suchstrategie/CENTRAL – 79
- Tabelle 4 RCT Biologika Suchstrategie/MEDLINE/PubMed: – 80
- Tabelle 5 RCT klassische DMARD Suchstrategie / CENTRAL: – 81
- Tabelle 6 RCT klassische DMARD Suchstrategie /MEDLINE/PubMed – 82

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Ablaufschema der SR-Recherche – 77
- Abb. 2 Ablaufschema der RCT-Recherche – 79

9.1 Einleitung

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die zweite Aktualisierung und jetzt umfassenden Überarbeitung der 2005 erstmals erschienenen interdisziplinären Leitlinie »Management der frühen rheumatoiden Arthritis«. Die erste Aktualisierung erfolgte 2007. In die jetzt vorliegende Leitlinie wurde die bisher vorliegende S1 Leitlinie »Gelenkschwellung« der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie integriert.

■ Feststellung des Überarbeitungsbedarfs:

Auf Einladung der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie fand am 29.04.2008 ein Treffen einiger Leitlinienautoren mit ausgewählten Fachexperten statt.

■ Teilnehmer:

Schneider, Specker, Abholz, Krüger, Jäniche, Böhle, Ekkehard Genth, Mau, Mittendorf, Raspe, Schmacke, Zink.

Die Fachexperten hatten vorher die Leitlinie erhalten und waren gebeten worden, im Rahmen einer Begutachtung insbesondere folgende vier Fragen zu beantworten:

1. Erscheint es inhaltlich geboten, die S1 Leitlinie Gelenkschwellung zu integrieren?
2. Soll die Leitlinie weiter auf die »frühe rheumatoide Arthritis« fokussieren, oder auch Empfehlungen für fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung formulieren?
3. Soll ein Kapitel zur Rehabilitation aufgenommen werden?
4. Sollen gesundheitsökonomische Empfehlungen aufgenommen werden?

Übereinstimmend kamen die Experten zu folgendem Votum:

- Die Leitlinie »Gelenkschwellung sollte integriert werden;
- Das Grundkonzept der LL soll nicht geändert werden, Ausweitung auf gesamte RA weder leistbar noch sinnvoll;
- Das Thema »Rehabilitation« einbeziehen;
- Gesundheitsökonomische Überlegungen einbeziehen und »Rechtfertigung« betrachten aber nicht zur Werteentscheidung heranziehen;

Zusätzlich wurden folgende weitere Anregungen gegeben:

- Stärkere Betonung auf die Aufgabe des Patienten in der Mitwirkung;
- Den Versorgungspfad klar definieren, die Versorgungsaufgabe klar herausstellen;
- Klare Definition der ersten Schnittstelle zwischen Hausarzt und Rheumatologe, um dort die Prozesse besser zu koordinieren;
- Verbesserungsbedarf der gegenseitigen Information von Arzt und Therapeut benennen;
- Aufnahme des interdisziplinären Aspektes in die Präambel.

9.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Aus der seit 1995 bestehenden Kerndokumentation der Deutschen Rheumatologie sind die bestehenden Versorgungsdefizite gut bekannt. Unverändert besteht ein Verbesserungspotenzial insbesondere

hinsichtlich früher Diagnosestellung und einer sich ggf. anschließenden raschen Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Bei früher Therapieeinleitung lässt sich bei Patienten mit einer RA die Chance für eine Krankheitsremission und Verminderung späterer Funktionseinschränkungen deutlich erhöhen.

Die Leitlinie zielt auf die Verbesserung der frühen Diagnosestellung durch den Rheumatologen. Voraussetzung hierfür ist die zügige Überweisung durch den primär behandelnden Arzt bei Vorliegen eines entsprechenden Verdachtes.

Für diese Leitlinie wurde wie in der Voraufgabe die frühe rheumatoide Arthritis als der Zeitraum von 2 Jahren nach Beginn der Symptomatik definiert und als mittlere Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahren in der zu berücksichtigenden Studienpopulation operationalisiert.

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten in der ambulanten Versorgung.

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an betreuende Primärärzte, also Hausärzte, hausärztliche Internisten und Orthopäden. Neben den internistischen Rheumatologen gehören hierzu u. a. orthopädische Rheumatologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter sowie Krankenschwestern und -pfleger. Hier dient die Leitlinie unter anderem der Verbesserung von Organisationsabläufen, z. B. einer schnelleren Übernahme von Patienten, die mit dem Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis zugewiesen werden. Darüber hinaus soll die Leitlinie dazu beitragen, diejenigen Informationen, welche der Patient im Rahmen der Versorgung durch das multidisziplinäre Team erhält, zu synchronisieren.

Die beigegefügte Patienteninformation beruht auf den in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

9.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Mitglieder der interdisziplinären Leitliniengruppe sind in der folgenden Tabelle unter Angabe der entsendenden Fachgesellschaft resp. der wahrgenommenen Funktionen gelistet. Dabei wurden alle für die Versorgung der adressierten Patienten relevanten ärztlichen und nicht-ärztlichen Berufsgruppen berücksichtigt.

■ **Tabelle 1** Autoren und Fachgesellschaften

| Fachgesellschaft | Benannte Person | Aufgabe/Funktion in Leitliniengruppe |
|--|---|--|
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) | Herr Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz | Diagnostik, Versorgungspfad Alternative Therapien |
| Koop. Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V. | Frau Martina Blumenroth | Koordination, Protokoll, Patientenversion |
| Deutscher Verband für Physiotherapie Zentralverband der Physiotherapeu- ten/Krankengymnasten | Frau Christel Flügge | Physiotherapie, Sport |
| HTA-Zentrum Universität Bremen | Herr Dr. med. Martin Gerken | Evidenzaufbereitung, Methodik |

■ **Tabelle 1** (Fortsetzung)

| Fachgesellschaft | Benannte Person | Aufgabe/Funktion in Leitliniengruppe |
|--|--|---------------------------------------|
| Deutsche Rheuma-Liga/ Bundesverband e.V. | Frau Helga Jäniche | Patientenvertretung, Patientenversion |
| Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften/ | Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp | Leitung des Abstimmungsverfahrens |
| Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Niedergelassener Rheumatologe | Herr Prof. Dr. med. Klaus Krüger | Medikamentöse Therapie |
| Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin | Frau Prof. Dr. med. Regina Kunz | Methodik |
| HTA-Zentrum Universität Bremen MDS seit 01.03.2010 | Frau Dr. med. Monika Lelgemann, MSc | Methodik |
| DGRh- Kommission Rehabilitation und Sozialmedizin | Herr Prof. Dr. med. Wilfried Mau | Rehabilitation |
| DGRh Kompetenznetz Rheuma AGRZ | Herr Prof. Dr. med. Matthias Schneider | Moderator Leitlinienkoordinator |
| DGRh Kompetenznetz Rheuma | Herr Prof. Dr. med. Christof Specker | Diagnostik, Versorgungspfad |
| Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. | Herr Dr. med. Martin Zellner | Intraartikuläre Kortikoide |

Die Überarbeitung der Leitlinie erfolgte im Zeitraum von 2008 bis 2011.

Die Leitliniengruppe traf sich insgesamt neun Mal: 29.04.2008, 12.08.2008, 04.02.2009, 20.05.2009, 28.10.2009, 19.02.2010, 05.05.2010, 20.10.2010, 07.01.2011

9.4 Empfehlungserarbeitung

9.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Da es sich um eine Aktualisierung und Überarbeitung einer bestehenden Leitlinie handelt, wurden Schlüsselfragen nicht erneut abgestimmt. Zu Beginn haben alle Mitglieder der LL-Gruppe die vorliegende Version kritisch gelesen und hinsichtlich inhaltlichem Ergänzungsbedarf und Aktualisierungsbedarf kommentiert. Dabei wurde keine zusätzliche Schlüsselfrage identifiziert.

9.4.2 Systematische Literaturrecherche / Auswahl der Evidenz

Die konkrete Vorgehensweise bei der Aktualisierung unterschied sich von Kapitel zu Kapitel, siehe hierzu die differenzierte Darstellung unten.

Die systematische Recherche nach Studien wurde auf den Zeitraum ab 2002 beschränkt. Damit wurde eine ausreichende Überlappung zur vorhergehenden Auflage der Leitlinie erreicht. Bei der Auswahl der Studien kamen vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung. Die Auswertung geschah durch zwei unabhängige Reviewer, Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Umfangreiche Details zur Recherche sind im Anhang dargestellt.

Als zusätzliche Quelle wurde die im Frühjahr 2009 veröffentlichte nationale Leitlinie »Rheumatoide Arthritis« des NICE herangezogen [1]. Diese wurde wegen ihrer Aktualität und hohen methodischen Qualität ausgewählt.

9.4.3 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität

Die eingeschlossenen SRs wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument (Shea 2009; Shea 2007; Shea 2007) unterzogen.

Die eingeschlossenen RCTs wurden analog des Cochrane risk of bias tools bewertet (Higgins 2008). Zusätzlich wurde eine Einschätzung des globalen Verzerrungspotenzials der Studie abgegeben.

Auf eine weitere formale Evidenzklassifikation wurde verzichtet. Grundsätzlich liegt, wie auch bei den Vorversionen, das SIGN Schema der Evidenzklassifikation und Empfehlungsgraduierung zu Grunde. Die in der Recherche gefundenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammengefasst. Eine Kurzversion der Evidenztabelle wurde in den Text der Leitlinie integriert.

9.4.4 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise

■ Kapitel 1 – Einleitung

Der Text wurde redaktionell überarbeitet und aktualisiert.

■ Kapitel 2 – Diagnose

Es wurden im Rahmen der Recherche systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Diagnostik gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

■ Kapitel 4 – Prinzipien der Therapie

Im Rahmen der Recherche systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Diagnostik und nicht-medikamentöse Interventionen wurden gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

■ Kapitel 5 – Medikamentöse Therapie

Zum Thema medikamentöse Therapie mit DMARDs (»klassische« DMARD und Biologika) wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs durchgeführt (Details siehe Anhang).

Relevante Publikationen wurden nach Studie gruppiert und die Primärpublikation identifiziert. Publikationen von Sekundärauswertungen oder unvollständigen bzw. freien Nachbeobachtungen wurden nicht berücksichtigt. Zur internen Überprüfung wurde die bisher größte systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema von Donahue herangezogen.

Die ursprüngliche Aufteilung der Tabellen in klassische DMARD und Biologika wurde aufgehoben, da sie lediglich historisch begründet ist. Es wurde unterteilt in Studien zu Mono- und Kombinationstherapie sowie zu komplexe Therapiestrategien (z.B. BeST).

In Entwicklung oder in Zulassung befindliche Biologika werden im Anhang gelistet. Sie wurde im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nicht zur Patientenversorgung zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Studien werden im Bezug auf 4 Endpunktkategorien berichtet, die von den Leitlinienautoren konsentiert wurden:

- Klinik (ACR50, DAS28)
- Funktion (HAQ, QoL, Arbeitsfähigkeit)
- Struktur (radiologische Scores)
- Sicherheit (Abbrecher)

Die in der Leitlinie bisher enthaltenen Evidenztabelle zu DMARDs wurden neu erstellt. Die bisherigen Informationen zu Biologika und Leflunomid bezogen sich aus Mangel an Studien nicht auf Patienten mit früher RA. In der aktualisierten Fassung der LL wurden für das Thema DMARD nur Studien bei früher RA (unter 2 Jahre) berücksichtigt.

Bei der Studiendarstellung in den Evidenztabelle wurde eine evtl. DMARD-Vorbehandlung vermerkt. Bei der Ergebnisdarstellung in den Evidenztabelle wurde keinerlei Interpretation vorgenommen. Die Ergebnisse wurden ausschließlich so wie in der Studie dargestellt und gelistet. Dazu wurde eine Symbolik entwickelt, um die sehr unterschiedliche und teils ergebnisgesteuerte Darstellung der Ergebnisse zu vereinheitlichen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder verzerrende Patientenauswahl wurden dargestellt.

Auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse wurde aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien in Bezug auf Patienten, Behandlung und Begleitbehandlung sowie Endpunkte verzichtet.

Aussagen zur Sicherheit der Behandlung mit NSAR und insbesondere COX-2-Hemmern war in der Voraufgabe ein drängendes, nicht endgültig, gelöstes Problem. Es wurde daher eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt, die Daten zu kardiovaskulären, cerebrovasculären und gastrointestinalen klinischen Endpunkten enthalten (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

■ Kapitel 6 – Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

Es wurden im Rahmen der Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema nicht-medikamentöse Interventionen und alternative Therapiemaßnahmen gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

■ SR-Recherche (Kapitel 1, 2, 3 und 5)

Es wurde eine systematische Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten durchgeführt. Als Suchbegriff wurde jeweils »rheumatoid arthritis« als Schlagwort und als Volltext eingesetzt. Es wurden die Datenbanken MEDLINE/PubMed, Cochrane DARE und CDR HTA recherchiert. In MEDLINE wurde dabei mittels einer Methodikfilters für systematische Übersichtsarbeiten (Montori 2005), Variante »spec>senc« gesucht.

Die Recherche wurde am 09.01.09 und 21.01.09 durchgeführt. Duplikate wurden teils automatisch, teils manuell entfernt. Insgesamt wurden 754 Treffer gefunden.

Es galten folgende vordefinierte Ein-Ausschlusskriterien:

| | |
|----|--|
| E1 | Rheumatoide Arthritis |
| E2 | Krankheitsdauer <2 Jahre (im Mittel) |
| E3 | Systematische Übersichtsarbeit |
| E4 | Publikationssprache DE, EN |
| A1 | Juvenile Rheumatoide Arthritis |
| A2 | keine Versorgungsrelevanz (zB in DE nicht verfügbar) |
| A3 | Publikation vor 2002 |
| A4 | Recherchedatum vor 2002 |
| A5 | Doppelpublikation ohne Zusatzinformation |
| A6 | VT nicht verfügbar |
| A7 | Studientyp ungenügend (zB case series) |

Ein SR wurde nur ausgeschlossen, wenn es eindeutig keine Studien mit früher RA enthielt.

Zu den relevanten Arbeiten wurden jeweils zusammenfassende Tabellen für die folgenden Themenfelder erstellt:

- Diagnostik
- Corticoide (intraartikulär und systemisch)
- symptomatische medikamentöse Therapie
- nicht-medikamentöse Interventionen
- alternative Therapiemaßnahmen

■ **Tabelle 2** SR Recherche Suchstrategie

Pubmed: 424 Treffer (SR-Filter Montori spec>sens)

»Arthritis, Rheumatoid«[Mesh] AND 2002:2009[edat] AND (Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]))

Pubmed: 227 Treffer (Freitextsuche NOT MESH-Suche, SR-Filter Montori spec>sens)

rheumatoid Arthritis AND 2002:2009[edat] AND (Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]))

DARE über Cochrane: 38 Treffer (2002–2009, RA als MeSH)

MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees

DARE über Cochrane: 50 Treffer (2002–2009, Freitextsuche NOT MeSH-Suche)

Rheumatoid Arthritis

HTA über CDR: 62 Treffer (RA als Freitext, 2002–2009)

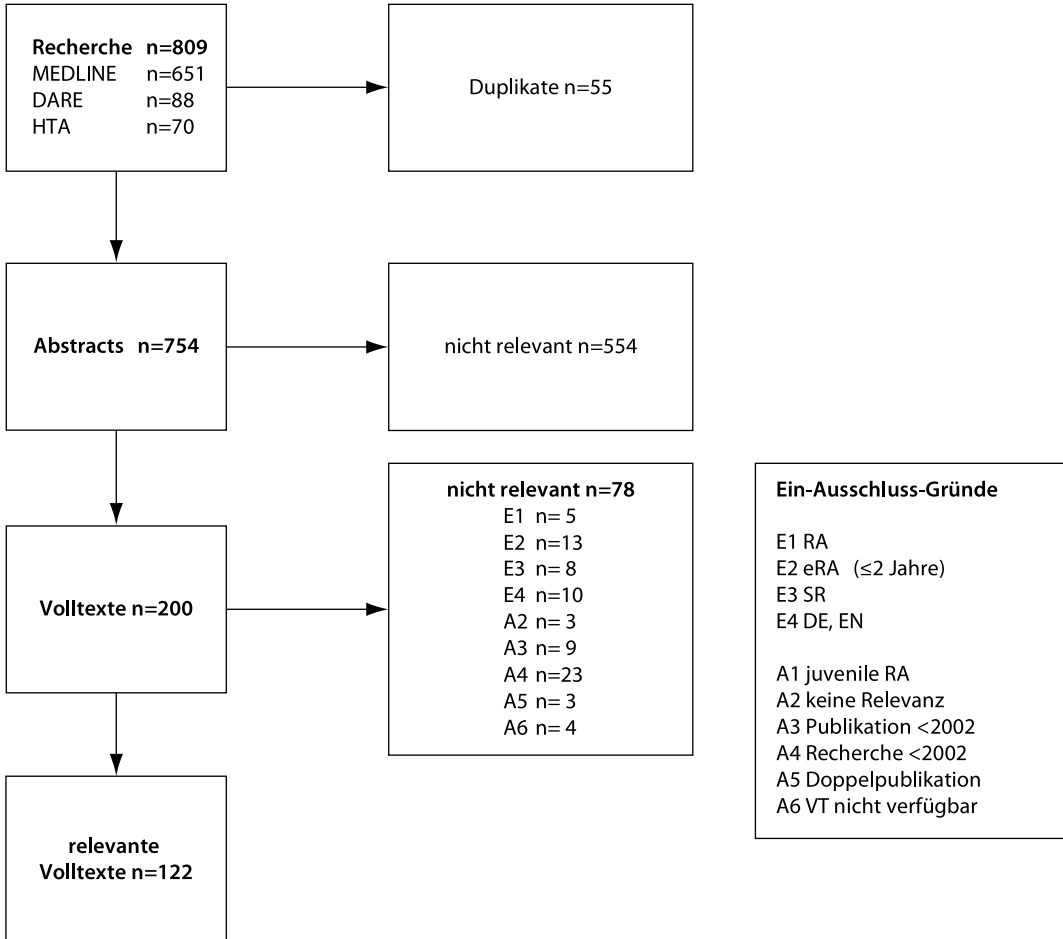
rheumatoid arthritis

HTA über CDR: 8 Treffer (RA als MeSH NOT Freitext, 2002–2009)

MeSH Arthritis, Rheumatoid EXPLODE 1 2 3 4

rheumatoid arthritis

#1 NOT #2 RESTRICT YR 2002 2009



■ **Abb. 9.1** Ablaufschema der SR-Recherche

■ RCT-Recherche (Kapitel 4)

Zum Thema medikamentöse Therapie mit DMARDs (»klassische« DMARD und Biologika) wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs durchgeführt. Es wird eingeschränkt auf Leflunomid und die Biologika Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Certoluzimab, Tocilizumab in den Datenbanken MEDLINE/PubMed und Cochrane CENTRAL. Da in CENTRAL auch alle kontrollierten Studien aus MEDLINE enthalten sind, wurde die Recherche in MEDLINE nur ergänzend durchgeführt.

Dabei wurden breit Synonyme, Markennamen und Entwicklungsnamen berücksichtigt. Weitere noch in der Entwicklung befindlichen Biologika wurden nicht berücksichtigt, da sie aufgrund der nicht kurzfristig zu erwartenden Zulassung keine Versorgungsrelevanz haben. Ebenso wurden extension trials ohne Kontrollgruppe, Re-Randomisierung oder ITT-Analyse ausgeschlossen. Die Mindestdauer der Studien wurde auf 24 Wochen festgelegt.

Die Recherche wurde am 18.03.09 durchgeführt. Sie ergab 285+280 Treffer.

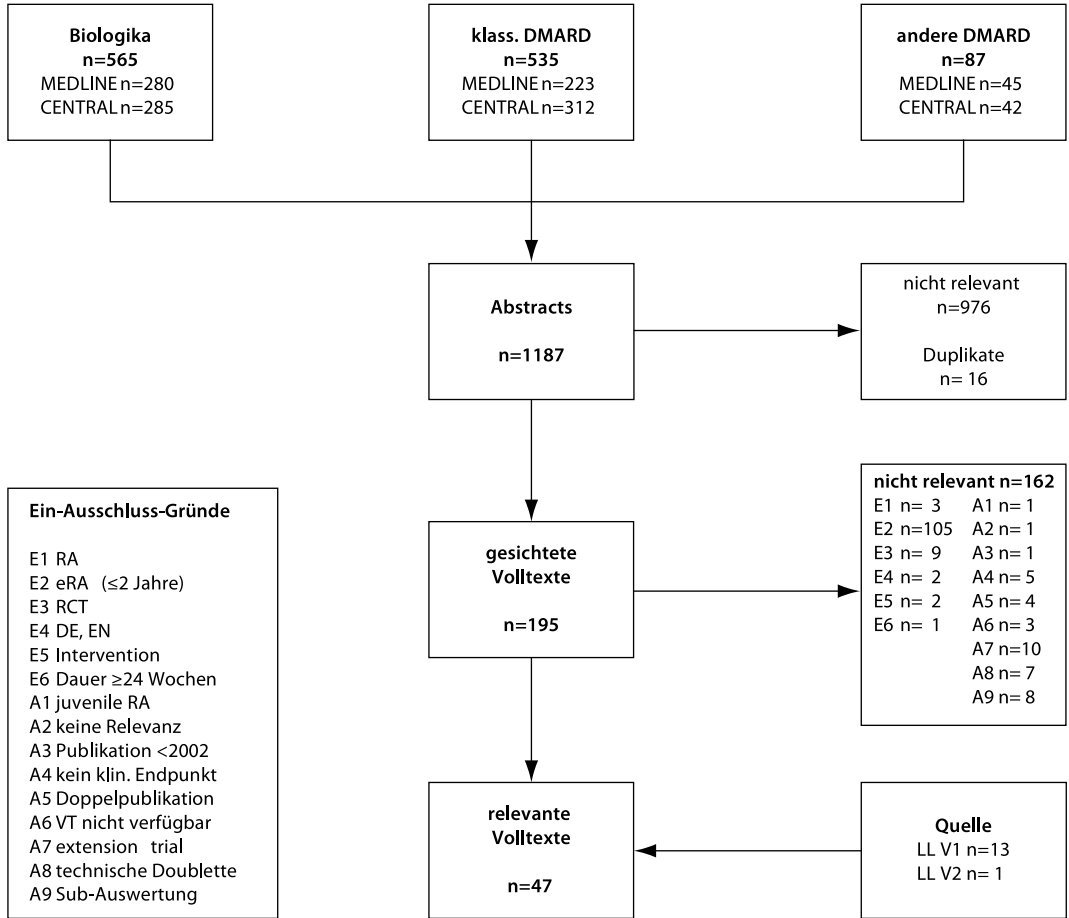
Eine weitere Recherche entsprechend der obigen Methodik wurde nach den klassischen DMARDs Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (Substanzauswahl entsprechend dem AHRQ-Bericht (Donahue 2007) wurde nach Beschluss der Leitliniengruppe am 25.05.09 durchgeführt und ergab 223+312 Treffer. Zur Auswertung wurden die oben erläuterten Kriterien angewandt. Die weiteren DMARDs Gold, Cyclosporin, Azathioprin und Penicillamin wurden am 18.06.09 recherchiert und ergaben 42+45 Treffer.

Duplikate wurden anschließend teils automatisch, teils manuell entfernt.

Es galten folgende vordefinierte Ein-Ausschlusskriterien:

| | |
|-------------|---|
| E1 | Rheumatoide Arthritis |
| E2 | Krankheitsdauer <2 Jahre (im Mittel/Median) |
| E3 | RCT |
| E4 | Publikationssprache DE, EN |
| E5 | Intervention mit Leflunomid oder Biologikum (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Certoluzimab, Tocilizumab) |
| bzw. | |
| E5 | Intervention Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin (ohne Biologikum/Leflunomid, Ausnahme: Studien neuer als 18.3.09) |
| bzw. | |
| E5 | Intervention mit Gold, Cyclosporin, Azathioprin und Penicillamin |
| E6 | Studiendauer ≥24 Wochen |
| A1 | Juvenile Rheumatoide Arthritis |
| A2 | keine Versorgungsrelevanz (zB in DE nicht verfügbar) |
| A3 | Publikation vor 2002 |
| A4 | kein klinischer Endpunkt |
| A5 | Doppelpublikation ohne Zusatzinformation |
| A6 | Volltext nicht verfügbar |
| A7 | Verlängerungsstudie ohne Re-Randomisierung, Kontrollgruppe oder ITT |
| A8 | technische Doublette |
| A9 | Publikation mit Teildaten/Berechnungen |

Relevante Publikationen wurden nach Studie gruppiert und die Primärpublikation identifiziert. Zusätzliche Publikationen ohne neue, klinisch relevante Informationen, mit Sekundärauswertungen oder unvollständigen bzw. freie Nachbeobachtungen ausgeschlossen. Zur Überprüfung der Recherche wurde die bisher größte systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema von Donahue (Donahue 2008; Donahue 2007) herangezogen.



■ **Abb. 2** Ablaufschema der RCT-Recherche

■ **Tabelle 3** RCT Biologika Suchstrategie/CENTRAL

| ID | Search | Hits |
|----|---|------|
| #1 | (rheumatoid arthritis) | 5034 |
| #2 | (rheumatoid nodule) | 34 |
| #3 | (rheumat* NEAR arthrit*) | 5526 |
| #4 | MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees | 3424 |
| #5 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) | 4694 |
| #6 | (leflunomide OR arava OR HWA-486 OR 75706-12-6) | 126 |
| #7 | (Abatacept OR Orencia OR CTLA4-Ig OR BMS-188667 OR BMS-224818 OR 332348-12-6) | 36 |
| #8 | (Adalimumab OR humira OR D2E7 OR 331731-18-1) | 135 |
| #9 | (anakinra OR kineret OR 143090-92-0) | 30 |

■ **Tabelle 3** (Fortsetzung)

| ID | Search | Hits |
|-----|--|------|
| #10 | (Etanercept OR Enbrel OR TNR-001 OR 185243-69-0) | 352 |
| #11 | (Infliximab OR Remicade OR 170277-31-3) | 415 |
| #12 | (Rituximab OR Rituxan OR Mabthera OR IDEC-C2B8 OR 174722-31-7) | 423 |
| #13 | (Certolizumab OR Cimzia OR CDP-870 OR 428863-50-7) | 13 |
| #14 | (Tocilizumab OR Actemra OR 375823-41-9) | 8 |
| #15 | MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor, this term only | 373 |
| #16 | (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) | 1217 |
| #17 | (#5 AND #16), from 2002 | 285 |

■ **Tabelle 4** RCT Biologika Suchstrategie/MEDLINE/PubMed:

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|--|---------|
| #53 | Search #52 AND 2008/06:2099[EDAT] | 280 |
| #52 | Search #39 AND #50 AND #51 <i>RA + Bio + RCT</i> | 3524 |
| #51 | Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) <i>RCT Haynes sensitive + human</i> | 2787372 |
| #50 | Search #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 <i>Biologicals</i> | 25937 |
| #49 | Search »Receptors, Tumor Necrosis Factor«[Mesh:NoExp] | 10973 |
| #48 | Search Tocilizumab OR Actemra OR 375823-41-9[tiab] | 124 |
| #47 | Search Certolizumab OR Cimzia OR CDP-870 OR 428863-50-7[tiab] | 130 |
| #46 | Search Infliximab OR Remicade OR 170277-31-3[tiab] | 4811 |
| #45 | Search Etanercept OR Enbrel OR TNR-001 OR 185243-69-0 OR 185243-69-0[tiab] | 2854 |
| #44 | Search Rituximab OR Rituxan OR Mabthera OR IDEC-C2B8 OR 174722-31-7[tiab] | 5028 |
| #43 | Search anakinra OR kineret OR 143090-92-0[tiab] | 2955 |
| #42 | Search Adalimumab OR humira OR D2E7 OR 331731-18-1[tiab] | 1166 |
| #41 | Search Abatacept OR Orencia OR CTLA4-Ig OR BMS-188667 OR BMS-224818 OR 332348-12-6[tiab] | 1900 |
| #40 | Search leflunomide OR arava OR HWA-486 OR 75706-12-6 OR 75706-12-6[tiab] | 1273 |
| #39 | Search #36 OR #37 OR #38 <i>RA</i> | 103329 |
| #38 | Search rheumat* AND arthrit* | 95135 |
| #37 | Search rheumatoid nodule | 998 |
| #36 | Search rheumatoid arthritis | 97112 |

■ **Tabelle 5** RCT klassische DMARD Suchstrategie / CENTRAL:

| ID | Search | Hits |
|----|--|------|
| #1 | MeSH descriptor Methotrexate explode all trees | 2292 |
| #2 | MeSH descriptor Sulfasalazine explode all trees | 323 |
| #3 | MeSH descriptor Hydroxychloroquine explode all trees | 110 |
| #4 | MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees | 3438 |
| #5 | (rheumatoid arthritis) | 5111 |
| #6 | (rheumatoid nodule) | 34 |
| #7 | (rheumat* NEAR arthrit*) | 5617 |
| #8 | (methotrexate OR sulfasalazine OR hydroxychloroquine) | 4517 |
| #9 | ((#1 OR #2 OR #3 OR #8) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)), from 2002 to 2009 | 312 |
| D | Search | Hits |
| #1 | (rheumatoid arthritis) or (rheumatoid nodule) or (rheumat* NEAR arthrit*), from 2002 to 2009 in Clinical Trials | 1230 |
| #2 | MeSH descriptor Cyclosporine explode all trees | 1877 |
| #3 | MeSH descriptor Penicillamine explode all trees | 167 |
| #4 | MeSH descriptor Azathioprine explode all trees | 938 |
| #5 | MeSH descriptor Auranofin explode all trees | 90 |
| #6 | MeSH descriptor Gold Sodium Thiomalate explode all trees | 89 |
| #7 | MeSH descriptor Organogold Compounds explode all trees | 169 |
| #8 | (Auranofin OR Gold Sodium Thiomalate OR Organogold Compounds) or (Cyclosporine OR penicillamine OR Azathioprine), from 2002 to 2009 in Clinical Trials | 1412 |
| #9 | (#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)), from 2002 | 42 |

■ **Tabelle 6** RCT klassische DMARD Suchstrategie /MEDLINE/PubMed

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|--|---------|
| #12 | Search #8 AND #9 AND #10 AND #11 | 223 |
| #11 | Search »Methotrexate«[MeSH] OR methotrexate OR »Sulfasalazine«[MeSH] OR sulfasalazine OR »Hydroxychloroquine«[MeSH] OR hydroxychloroquine | 40234 |
| #10 | Search 2008/06:2099[EDAT] | 755187 |
| #9 | Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) <i>RCT Haynes sensitive + human</i> | 2817602 |
| #8 | Search »Arthritis, Rheumatoid«[MeSH] OR (rheumat* AND arthrit*) OR rheumatoid nodule OR rheumatoid arthritis <i>RA</i> | 104149 |
| Search | Most Recent Queries | Result |
| #5 | Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 45 |
| #4 | Search Auranofin OR Gold Sodium Thiomaltate OR Organogold Compounds OR Cyclosporine OR penicillamine OR Azathioprine | 57985 |
| #3 | Search 2008/06:2099[EDAT] | 810153 |
| #2 | Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) | 2827124 |
| #1 | Search »Arthritis, Rheumatoid«[MeSH] OR (rheumat* AND arthrit*) OR rheumatoid nodule OR rheumatoid arthritis | 104443 |

9.4.5 Sicherheit NSAR-Recherche

Aussagen zur Sicherheit der Behandlung mit NSAR und insbesondere COX-2-Hemmern war in der Voraufgabe ein drängendes, nicht endgültig, gelöstes Problem. Im Rahmen der Recherche nach SR wurden auch diesbezüglich SRs gefunden. Da die SR-Suche jedoch auf RA eingeschränkt war, konnten nicht alle relevanten SRs zu Schädwirkungen der NSAR gefunden werden. Die Recherche erfolgte durch eine freie Suche in MEDLINE/PubMed und Nutzung der »related articles«-Funktion bei relevanten Treffern und Ergänzungen durch Hinweise der Leitliniengruppe. Berücksichtigt wurden nur systematische Übersichtsarbeiten mit einem Recherchedatum nicht vor 2006, die RCTs beinhalten und als Endpunkt Herzinfarkt und kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall oder cerebrovaskuläre Ereignisse oder klinische gastrointestinale Ereignisse berichten. Studien, die klassische NSAR oder COX-2-Hemmer poolen wurden nicht aufgenommen, da sie beide keine homogenen Klassen mit gleichem Risiko innerhalb der Klasse darstellen.

Nach diesen Kriterien wurden 4 SRs gefunden: Chen 2007 (Chen 2007), Rostom 2007 (Rostom 2007), Scott 2007 (Scott 2007) und Chen 2006 (Chen 2006). Die Studien wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument (Shea 2009; Shea 2007; Shea 2007) unterzogen.

Als Hintergrundinformation wurden aufgrund von vermuteter klinischer Relevanz zusätzlich ausgewählt: Levy 2008 (Levy 2008) für die Grundinzidenzen von Herz- und Hirninfarkt bei RA; Singh 2006 (Singh 2006) für die Schadenshäufigkeit unter den klassischen NSAR; Hur 2006 (Hur 2006) zum Vergleich COX-2 vs. NSAR+PPi; Rostom 2005 (Rostom 2005) zu Hepatotoxizität; Moore 2005 (Moore 2005) zu Nephrotoxizität. Die Frage der Nephrotoxizität wurde auf expliziten Wunsch der Experten der LL-Gruppe mit aufgenommen.

9.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

■ **Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**

Die Empfehlungen wurden mit Hilfe formaler Konsensstechniken formuliert. Es fanden zwei Konsensuskonferenzen (am 19.02.2010 und 05.05.2010), die erste unter Leitung von Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF), die zweite unter Leitung von Dr. med. Monika Lelgemann statt.

Die Empfehlungsgraduierung beruht auf einer Nutzen / Schadenabwägung der jeweils empfohlenen Intervention unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der zu Grunde liegenden Studien. Die Ergebnissicherheit resultiert aus dem Studiendesign und der Durchführungsqualität der Arbeiten.

Eine explizite Berücksichtigung von Schadenaspekten erfolgte insbesondere bei den Empfehlungen zur medikamentösen Therapie. (Darstellung der Häufigkeit von Abbrüchen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den Evidenztabelle. Zusätzlich wurden für Biologika weitere Sicherheitsdaten berücksichtigt).

Die Formulierung der Texte und Empfehlungen erfolgte durch die Leitlinienautoren. Dabei galt die strikte Vorgabe, die recherchierte Literatur zu nutzen und nur in Ausnahmefällen unsystematisch gefundene Literatur, die den Ein-Ausschluss-Kriterien nicht entspricht, aufzunehmen. Zu jeder Empfehlung wurde ein Empfehlungsgrad angegeben.

Die Empfehlungen wurden, erstmalig in einer deutschsprachigen Leitlinie, als Aufforderung in direkter Ansprache formuliert. Diese soll den handlungsleitenden Charakter der Empfehlungen unterstreichen und ihre Verbindlichkeit betonen.

9.4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung zugesandt.

Ebenso erhielt die Gruppe der einleitend beschriebenen eingeladenen Fachexperten die Leitlinie in einer Entwurfsfassung zur Kommentierung.

Die Kommentare wurden durch die Leitliniengruppe gesichtet und hinsichtlich Konsequenzen der Überarbeitung diskutiert.

9.5 Redaktionelle Unabhängigkeit

■ Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde aus Mitteln der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie finanziert. Die Finanzierung umfasste die Aktualisierungsrecherche durch das HTA-Zentrum der Universität Bremen, die Leitung der Konsensuskonferenz sowie die Reisekosten der Leitlinienautoren. Die Druckkosten wurden durch folgende Firmen übernommen:

- Pfizer Deutschland GmbH
- Abbott GmbH & CO. KG

Eine Einflussnahme auf Methoden oder Inhalte fand nicht statt.

■ Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben für diese Leitlinie Interessenkonflikte offengelegt und mittels der entsprechenden Formblätter der AWMF dokumentiert. Diese finden Sie im Anschluss an die Anhänge.

9.6 Verbreitung und Implementierung

■ Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in einer primären Auflage von 2500 erstellt und interessierten Ärzten zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus wird die Leitlinie online auf den Seiten der DGRH (www.dgrh.de) und AWMF eingestellt und ist dort herunterladbar.

Der Inhalt wird in Qualitätszirkeln niedergelassener Kollegen vorgestellt und für Schulungsprogramme als Slide-Kit herunterladbar angeboten.

■ Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

- Patientenversion
- integrierte Therapieüberwachungsbögen (Arztversion und Patientenversion), die bereits seit vielen Jahren einen festen Bestandteil des Qualitätsmanagementprogramms der DGRh darstellen

9.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die nächste Aktualisierung ist für das Jahr 2015 geplant. Der Leitlinienverantwortliche wird dann eine Aktualisierungsrecherche beauftragen und die Leitliniengruppe aktivieren. Die Leitlinienautoren werden den Leitlinienverantwortlichen informieren, falls zwischenzeitlich wichtige Erkenntnisse bekannt werden, die eine vorherige Überarbeitung der Leitlinie erforderlich machen. Die Leitlinienverantwortlichen werden die Leitlinienautoren alle 2 Jahre kontaktieren, ob vorzeitiger Aktualisierungsbedarf besteht.

9.8 Literatur

- Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions; 2009.
- Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *J Clin Pharm Ther* 2006;31(6):565-76.
- Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(7):762-72.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas B, et al. Comparative Effectiveness of Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in Adults. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2008;148(2):124-34.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2008.
- Hur C, Chan AT, Tramontano AC, Gazelle GS. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother* 2006;40(6):1052-63.
- Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaevebeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):673-9.
- Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330(7482):68.
- Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R644-R665.
- Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):489-98.
- Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):818-28, 828.
- Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1296-304.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS one* 2007;2(12):e1350.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009.
- Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 2006;8(5):R153.

Kurzfassung und Abstimmungsergebnisse

■ Empfohlene Diagnostik: s. Kap. 2.4

GCP 11/11

Stellen Sie Patienten mit persistierenden Gelenkschwellungen (z.B. länger als 6 Wochen) in mehr als 2 Gelenken unter dem Verdacht auf eine frühe rheumatoide Arthritis einem Rheumatologen vor.

↑↑ 11/12

Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), CRP (C-reaktives Protein), ACPA (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine) und Rheumafaktoren.

■ Prinzipien der Therapie: s. Kap. 4

↑↑ 12/12

Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs (Krankheitsmodifizierende Antirheumatische Medikamente) behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.

■ Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation: s. Kap. 4.2

↑ 12/12

Versorgen Sie Ihre Patienten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung.

■ Dokumentation: s. Kap. 4.3

↑↑ 12/12

Erfassen und dokumentieren Sie zur Beurteilung der Erkrankung regelmäßig die Krankheitsaktivität, z.B. mittels DAS (Disease Activity Score).

GCP 12/12

Erfassen Sie zur Beurteilung der Erkrankung jährlich die radiologische Progression.

■ Medikamentöse Therapie: s. Kap. 5

5.1.2. Antirheumatika – Klassische DMARDs – Zeitpunkt des Therapiebeginns

↑↑ 12/12

Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von Beginn an mit einem klassischen DMARD behandelt werden.

GCP 12/12

Beginnen Sie die Therapie möglichst früh; dies ist entscheidend für den Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen.

■ Aufrechterhalten der Therapie – Therapiedauer: s. Kap. 5.1.3

↑↑ 12/12

Setzen Sie die Therapie mit klassischen DMARDs dauerhaft fort und überprüfen Sie diese regelmäßig, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten.

■ **DMARD-Therapiestrategien: s. Kap.5.1.7**

↑↑ 12/12

Initiieren Sie eine Therapieanpassung, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen – orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel, z.B. Remission – vorliegt.

↑↑ 11/11

Setzen Sie als Rheumatologe bei Ihren Patienten, die nicht ausreichend auf eine klassische DMARD-Therapie ansprechen, ein Biologikum als Kombinationspartner ein.

■ **Wahl der Basistherapie: s. Kap. 5.1.8**

↑↑ 11/11

Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARDs ein.

■ **Therapiesicherheit – Toxizität – Spätschäden: s. Kap. 5.1.9.2**

GCP

Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie dazu schriftliches Informationsmaterial aus.

GCP 7/7

Überwachen Sie die Therapie Ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).

■ **Glucocorticoide (GC): s. Kap. 5.1.10**

↑↑ 11/11

Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie.

■ **Radiologische Progression: s. Kap. 5.1.10.2**

↑↑ 12/12

Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkerstörung zu verzögern.

■ **Unerwünschte Wirkungen: s. Kap. 5.1.10.3**

GCP 7/7

Leiten Sie bei Beginn einer Glucocorticoidtherapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag und einer voraussichtlichen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten entsprechend der DVO-Leitlinie eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D ein. Weitere Maßnahmen bei zusätzlich zur RA bestehenden Risikofaktoren für eine Osteoporose sind in der DVO Leitlinie differenziert dargelegt.

■ **Intraartikuläre Therapie – Intraartikuläre Glucocorticoid –Injektionen: s. Kap. 5.1.11**

GCP 12/12

Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende Besserung der Symptome in einem »Zielgelenk« die intraartikuläre Glucocorticoid-Injektion.

- **Symptomatische Medikamentöse Therapie – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Empfehlungen zum Umgang mit nicht-steroidalen Antirheumatika: s. Kap. 5.2.3**

GCP 12/12

Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die nicht-steroidalen Antirheumatika soweit wie möglich.

GCP 11/12

Informieren Sie Ihre Patienten über die erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen von nicht-steroidalen Antirheumatika bei Kombination mehrerer Risikofaktoren (s. Tabelle) und wenden Sie Maßnahmen zur Risikoreduktion an.

GCP 6/6

Bei Indikation zu einer med. Ulkusprophylaxe sollten Sie Protonenpumpen Inhibitoren als Mittel der ersten Wahl einsetzen.

- **Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung: s. Kap. 6**

↑ 10/11

Ermutigen Sie Ihre Patienten, regelmäßige dynamische Bewegungsübungen und individuelles abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchzuführen.

GCP 11/11

Verordnen Sie bei Ihren Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie.

- **Sport: s. Kap. 6.2**

GCP 6/6

Fördern Sie die Motivation Ihrer Patienten zu sportlicher Aktivität, entsprechend der individuellen Belastbarkeit.

- **Ergotherapie: s. Kap. 6.3**

↑ 12/12

Bieten Sie Ihren Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und der Alltagsaktivitäten eine qualifizierte ergotherapeutische Beratung an.

- **Orthopädische Schuhversorgung: s. Kap. 6.4**

GCP 6/6

Stellen Sie Ihre Patienten mit Fußbeschwerden trotz ansonsten ausreichender Therapie einem Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vor.

- **Psychologische Interventionen: s. Kap. 6.5**

GCP 6/6

Bieten Sie Ihren Patienten – insbesondere denen, bei denen Zeichen unzureichender Krankheitsbewältigung zur Beschwerdepersistenz beitragen – eine psychologische Intervention an.

■ **Patienteninformation/ Patientenschulung: s. Kap. 6.6**

GCP 6/6

Verwenden Sie, wann immer möglich, in erklärenden Gesprächen mit Ihren Patienten absolute Risikomaße (z.B. »number needed to treat«).

GCP 6/6

Bieten sie Ihren Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an.

Anhang

Anhang 1

Klassifikationskriterien der RA

■ ACR – Klassifikationskriterien der RA von 1987

Diese Kriterien wurden entwickelt, um Patienten für Studien als an etablierter RA erkrankte zu klassifizieren (Arnett 1988). Dieses ist der Fall, wenn mindestens 4 der 7 Kriterien erfüllt sind.

| Zeichen und Symptome | Kommentare / Ausführungen |
|---|--|
| ■ Morgensteifigkeit | > 1 Std. für > 6 Wochen |
| ■ Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen | Schwellung oder Erguss > 6 Wochen |
| ■ Arthritis an Hand- oder Fingergelenken | Befall mindestens eines Hand-Metacarpophalangeal- oder proximalen Interphalangealgelenkes > 6 Wochen |
| ■ Symmetrische Arthritis ■ gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion) | mindestens eine Region > 6 Wochen mögliche Regionen: ■ Metacarpophalangealgelenke (MCP) ■ proximale Interphalangealgelenke (PIP) ■ Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP) |
| ■ Subkutane Rheumaknoten | objektiv beobachtete subkutane Knoten |
| ■ Rheumafaktornachweis | mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt |
| ■ Radiologische Veränderungen | typische Veränderungen der dorsovolaren Aufnahme von Hand und Handgelenk |

Anhang 2

ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010

Die Kriterien wurden entwickelt, um Patienten möglichst verlässlich in einem früheren Stadium der Arthritis als rheumatoide Arthritis klassifizieren zu können, um so eine frühe Therapie zu ermöglichen. Diese Klassifikationskriterien werden ausdrücklich auch zur Diagnosestellung einer (frühen) RA empfohlen (Aletaha 2010)

Voraussetzung für die Anwendung der nachfolgend tabellarisch gelisteten Kriterien ist das Vorliegen mindestens einer *sicheren* Synovitis in mindestens einem *Prädilektions-Gelenk* bei fehlenden Hinweisen für eine andere Ursache (Trauma, andere entzündliche oder degenerative Gelenkaffektion).

Wenn nach den Items in der Tabelle mindestens 6 Punkte (letzte Spalte) erfüllt sind, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden. In den Spalten gilt jeweils nur der höchste Punktwert (z.B. ergeben 4 kleine (3 Pkt.) und 2 mittlere Gelenke (1 Pkt.) 3 Punkte).

| geschwollen/ schmerzhaft | Serologie | akute Phase Parameter | Symptom- dauer | Punkte |
|--|---|--|------------------------------------|--------|
| <input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes* | <input type="checkbox"/> RF & ACPA negativ | <input type="checkbox"/> CRP & BSG normal | <input type="checkbox"/> <6 Wochen | 0 |
| <input type="checkbox"/> 2–10 (mittel)große* | | <input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht | <input type="checkbox"/> ≥6 Wochen | 1 |
| <input type="checkbox"/> 1–3 kleine** | <input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv | | | 2 |
| <input type="checkbox"/> 4–10 kleine** | <input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv | | | 3 |
| <input type="checkbox"/> >10 Gel.; ≥ 1 kleines** | | | | 5 |

Ergänzende Erläuterungen:

Definition kleine Gelenke: Fingergrund- (MCP) und Fingermittegelenke (PIP) 1–5; Zehengrundgelenke (MTP) 2–5, Großzehenmittegelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehengrundgelenke (DIP).

Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke.

Für die Bewertung eines Gelenkes als betroffenes Gelenk, muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaftes Gelenk der obigen Liste gewertet.

Serologie: Rheumafaktor oder ACPA werden als hoch-positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt. Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

Definition Symptombdauer: Bezieht sich auf das Gelenk, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Angabe des Patienten am längsten betroffen ist.

Anhang 3

Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis von 2011

ACR/EULAR vorläufige Definition von Remission für rheumatoide Arthritis in Klinischen Studien:

- Druckschmerzhaftes Gelenke ≤ 1
- Geschwollene Gelenke ≤ 1
- CRP (mg/dl) ≤ 1
- PGA Patientenkrankheitsaktivitätseinschätzung für Arthritis (VAS 1–10) ≤ 1

oder

- SDAI $\leq 3,3$

Ann Rheum Dis 2011; 70: 400–413

Anhang 4

Health Assessment Questionnaire – HAQ Fragebogen zum Gesundheitszustand

| | Ohne Schwierigkeiten Score=0 | Mit leichten Schwierigkeiten Score=1 | Mit großen Schwierigkeiten Score=2 | Konnte ich nicht Score=3 |
|--|---------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1. Anziehen & Körperpflege <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Sich selbst anziehen, einschließlich Schuhe binden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sich die Haare waschen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Aufstehen <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sich ins Bett legen und aufstehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Essen <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Fleisch schneiden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Einen neuen Milchkarton (TetraPak) öffnen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Gehen <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Draußen auf ebenem Untergrund gehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fünf Treppenstufen hochgehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bitte kreuzen sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Gehstock | <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopföffner, Schlitten für Reißverschlüsse, langer Schuhlöffel usw.) |
| <input type="checkbox"/> Gehilfe (Rollator) | <input type="checkbox"/> Speziell angepasste Hilfsmittel (z.B. zum Essen und Kochen) |
| <input type="checkbox"/> Krücken | <input type="checkbox"/> Speziell angepasster Stuhl |
| <input type="checkbox"/> Rollstuhl | |

Bitte kreuzen Sie alle **Tätigkeiten** an, bei denen Sie für gewöhnlich **Hilfe** einer anderen Person benötigt haben:

- | | | | |
|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Anziehen und Körperpflege | <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Essen | <input type="checkbox"/> Gehen |
|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|

| | Ohne Schwierigkeiten Score=0 | Mit leichten Schwierigkeiten Score=1 | Mit großen Schwierigkeiten Score=2 | Konnte ich nicht Score=3 |
|--|---|--|---|-----------------------------|
| 5. Hygiene <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Sich ganz waschen und abtrocknen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ein Vollbad nehmen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Nach etwas greifen <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Etwa einen 2 kg schweren Gegenstand von einer Stelle über Kopfhöhe herunterheben (z.B. eine große Tüte Zucker)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Fußboden aufzuheben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Greifen und Öffnen <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Autotüren öffnen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Konservengläser öffnen, die schon einmal offen waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wasserhähne auf- und zudreihen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Andere Tätigkeiten <i>Konnten Sie:</i> | | | | |
| Besorgungen machen und einkaufen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| In ein Auto ein- und aussteigen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hausarbeiten oder Gartenarbeiten erledigen (z.B. Staubsaugen oder Unkraut jäten)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben: | | | | |
| <input type="checkbox"/> Erhöhter Toilettensitz | | <input type="checkbox"/> Badewannenhandgriff | | |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz | | <input type="checkbox"/> Greifhilfen mit langem Handgriff | | |
| Bitte kreuzen Sie alle Tätigkeiten an, bei denen Sie für gewöhnlich Hilfe einer anderen Person benötigt haben: | | | | |
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Nach etwas greifen | <input type="checkbox"/> Greifen und Öffnen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Besorgungen und Hausarbeiten | |

■ Scoring

Addition der Werte **aller 8 Bereiche** und anschließende Division durch 8 ergibt einen Wert zwischen 0 und 3

Keine Beeinträchtigung = 0

stärkste Beeinträchtigung = 3

Anhang 5

Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie

■ ACR-Responder-Kriterien

- Anzahl der empfindlichen/schmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden 5 Parameter muss es zu einer Besserung im Vergleich zum Ausgangswert gekommen sein:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician's global assessment)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient's global assessment)
- Patientenbeurteilung des Schmerz (visuelle Analogskala)
- Funktionsbehinderungsindex (Health Assessment Questionnaire – HAQ)
- akute Phase Parameter (CRP/BSG)

ACR 20, ACR 50, ACR 70 entsprechen jeweils einer 20%-, 50%- oder 70%-Besserung der oben genannten Kriterien.

■ DAS-EULAR Responder-Kriterien (European League against Rheumatism)

Den EULAR-Kriterien liegt die Interpretation der Veränderungen der Werte des DAS (Disease Activity Score) zu Grunde, der Folgendes beinhaltet:

- Anzahl schmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- BSG
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

DAS-Werte > 2,8 reflektieren üblicherweise eine Krankheitsaktivität, welche die Aufnahme in klinische Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Basistherapeutika zulässt.

Interpretation der Veränderung der DAS-Werte:

- >1,2 gutes Ansprechen
- ≤1,2 >0,6 moderates Ansprechen
- ≤0,6 kein Ansprechen

■ Radiologische Progression

Zwei Score Systeme werden im Wesentlichen verwendet: Sharp Method und Larsen Methode. Siehe Diagnoseteil der »Loseblattsammlung« der Kommission für Qualitätssicherung in der Rheumatologie: www.rheumanet.crq/qs_dgrh

Anhang 6

Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.

Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die *letzten 7 Tage*) zutrifft und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an.

| <i>Sie haben drei Antwortmöglichkeiten</i> | | | |
|--|---|---|---|
| 1 Ja | 2 Ja, aber mit Mühe | 3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe | |
| Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen | Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen | Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft | |
| | Ja | Ja, aber mit Mühe | Nein, oder nur mit fremder Hilfe |
| 1. Können Sie Brot streichen? | 1 | 2 | 3 |
| 2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen? | 1 | 2 | 3 |
| 3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)? | 1 | 2 | 3 |
| 4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen? | 1 | 2 | 3 |
| 5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen? | 1 | 2 | 3 |
| 6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen? | 1 | 2 | 3 |
| 7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen? | 1 | 2 | 3 |
| 8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben? | 1 | 2 | 3 |
| 9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen? | 1 | 2 | 3 |
| 10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen? | 1 | 2 | 3 |
| 11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)? | 1 | 2 | 3 |
| 12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen? | 1 | 2 | 3 |
| 13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen? | 1 | 2 | 3 |
| 14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben? | 1 | 2 | 3 |
| 15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen? | 1 | 2 | 3 |
| 16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen? | 1 | 2 | 3 |
| 17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen? | 1 | 2 | 3 |
| 18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen? | 1 | 2 | 3 |

Anhang 7

7a: Studienübersicht und Qualitätsbewertung (DMARD)

| Substanz | Abkürzung |
|----------------------|-----------|
| Cyclosporin-A | CSA |
| Methotrexat | MTX |
| Sulfasalazin | SSZ |
| Antimalariamittel | AM |
| Natriumaurothiomalat | GSTM |
| Auranofin | AUR |
| Penicillamin | PEN |
| Hydroxychloroquin | HCQ |
| Abatacept | ABC |
| Adalimumab | ADM |
| Etanercept | ETC |
| Infliximab | INX |

■ Legende

I: Randomisierung

II: Verdeckte Zuteilung

III: Verblindung

IV: Abbrecher/fehlende Daten berücksichtigt

V: Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung

VI: sonstige Probleme

Verzerrungspotenzial: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

+: methodisch zufriedenstellend

?: unklar

-: methodisch nicht zufriedenstellend

Gruppe: Monotherapie

| Akronym | Studie | N gesamt | Krankheitsdauer | Studien-dauer | Intervention |
|------------------------------|--|----------|-----------------|---------------|---|
| PROMPT | van Dongen 2007 (van Dongen 2007) | 110 | 9,5 M | 12 M | a) Methotrexat b) Placebo |
| SIMERA | Zeidler 1998 (Zeidler 1998) | 375 | 1 J | 18 M | a) Cyclosporin A b) Natriumurothiomalat |
| SIMERA | Kvien 2002 6288 | 287 | 1 J | 36 M | a) Cyclosporin A b) Natriumurothiomalat |
| | Landewé 1994 (Landewe 1994) | 88 | 7 M | 24 W | a) Cyclosporin A+Placebo b) Placebo+Hydroxychloroquin |
| <i>Bathon00</i> | Bathon 2000 (Bathon 2000) | 632 | 12 M | 12 M | a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat |
| <i>Bathon00</i> | Kosinski 2002 (Kosinski 2002) | 424 | ? | 52 W | a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat |
| <i>Bathon00</i> | Genovese 2002 (Genovese 2002) | 512 | 12 M | 24 M | a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat |
| | Jessop 1998 (Jessop 1998) | 541 | 2 J | 5 J | a) Hydroxychloroquin b) Penicillamin c) Natriumurothiomalat d) Auranofin |
| | van der Heijde 1989 (van der Heijde 1989) | 60 | 14,4 M | 48 W | a) Hydroxychloroquin+Placebo b) Placebo+Sulfasalazin |
| | Braun 2008 (Braun 2008) | 384 | 2,3 M | 24 W | a) Methotrexat b) Methotrexat |
| <i>Rau98</i> <i>Rau98</i> | Rau 2002 (Rau 2002) | 174 | 11,4 M | 36 M | a) Methotrexat b) Natriumurothiomalat |
| | Menninger 1998 (Menninger 1998) | 174 | 23,9 M | 36 M | a) Methotrexat b) Natriumurothiomalat |
| | Choy 2002 (Choy 2002) | 117 | <1 J | 12 M | a) Sulfasalazin b) Diclo |
| | Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 | 1,4 J | 6 M | a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin |

| | Kommentar | DMARD- Vorbehandlung | I | II | III | IV | V | VI | Verzerrungs- potenzial |
|--|--|---|---|----|-----|----|---|----|---------------------------|
| | undiff. Arthritis, Symptom- dauer 9,5M | Keine Vorbehandlung mit DMARDs aber bei Bedarf Zugaben während Followup | + | + | + | - | - | ? | niedrig |
| | | Keine Vorbehandlung mit Cyclosporin A oder Natrium- aurothiomalat aber anderen DMARDs | + | + | ? | ? | ? | + | hoch |
| | 3J-Daten, 25% loss ggü. Zeidler 1094 | kein Cyclosporin A/Natrium- aurothiomalat. 43% DMARD- Vorbehandlung | + | + | ? | - | ? | ? | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | + | ? | ? | + | niedrig |
| | | Keine Methotrexat-Vorbehand- lung. 42% mit anderen DMARDs vorbehandelt | + | ? | + | + | ? | + | niedrig |
| | bezieht sich nicht auf Bathon, aber sicher gleiche Daten. hrQoL von 2/3 Armen | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, 4 W wash-out für andere DMARDs | + | ? | + | - | ? | + | niedrig |
| | 2J-Daten, 20% loss ggü. Bathon 2000 | | + | ? | + | - | ? | + | hoch |
| | nur bei 3/4 sealed envelopes, vorher offen, Widersprüche zu Abbrechnern, Teilanalyse per-protocol | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | - | - | - | ? | - | ? | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | + | + | ? | ? | + | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Biologika; andere DMARDs washout 2-4 W | + | + | + | + | - | + | niedrig |
| | 3J zu Rau 1998 997, radiol.EP | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Auranofin. Behandlung mit anderen DMARDs mind. 3 Monate vorher abgeschlossen | + | ? | ? | + | ? | ? | niedrig |
| | 3J zu Rau 1998 997, klin.EP | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Auranofin. Behandlung mit anderen DMARDs mind. 3 Monate vorher abgeschlossen | + | ? | ? | ? | ? | + | niedrig |
| | Randomisierung »center by center« unklar | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | + | + | - | ? | niedrig |
| | nur 6M echte Mono, dann Strategie | vorgeschriebene Vorbehand- lung mit Antimalariamitteln | + | ? | - | ? | ? | + | hoch |

Gruppe: Kombitherapie

| Akronym | Studie | N gesamt | Krankheitsdauer | Studien-dauer | Intervention |
|----------|--|----------|-----------------|---------------|--|
| DE019 | Jamal 2009 (Jamal 2009) | 78 | 1,8 J | 52 W | a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Bejarano 2008 (Bejarano 2008) | 148 | 8,7 M | 56 W | a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Taylor 2004 (Taylor 2004) | 24 | 1,4 J | 54 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| ASPIRE | St.Clair 2004 (St Clair 2004) | 1004 | 0,9 J | 54 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| ASPIRE | Smolen 2006 (Smolen 2006) | 856 | 0,9 J | 54 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| ATTRACT | Breedveld 2004 (Breedveld 2004) | 82 | 1,7 J | 102 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| CIMESTRA | Hetland 2006 (Hetland 2006) | 160 | 3,6 M | 52 W | a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat+Placebo |
| COMET | Emery 2008 (Emery 2008) | 542 | 9 M | 52 W | a) Etanercept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| COMET | Kekow 2009 (Kekow 2009) | 542 | 9 M | 52 W | a) Etanercept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| PREMIER | Breedveld 2006 (Breedveld 2006) | 799 | 0,7 J | 104 W | a) Adalimumab+Methotrexat b) Adalimumab+Placebo c) Placebo+Methotrexat |
| PREMIER | Kimel 2008 (Kimel 2008) | 525 | 0,7 J | 2 J | a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Westhovens 2009 (Westhovens 2009) | 509 | 6,5 M | 1 J | a) Abatacept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005) | 105 | 15,9 M | 1 J | a) Cyclosporin A b) Cyclosporin A+Methotrexat c) Cyclosporin A+Hydroxychloroquin |

| | Kommentar | DMARD- Vorbehandlung | I | II | III | IV | V | VI | Verzerrungs- potenzial |
|--|--|--|---|----|-----|----|---|----|---------------------------|
| | Kleine eRA-Subgruppe | alle Methotrexat-Versager, 4 W washout für andere DMARDs | + | ? | ? | ? | ? | - | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Biologika | ? | + | + | ? | ? | ? | niedrig |
| | keine Sicherheitsdaten | alle Methotrexat-Versager | + | + | + | + | ? | - | hoch |
| | | Keine Methotrexat-Vor- behandlung >3 Dosen, Keine DMARDs seit 4 Wochen | + | + | + | + | ? | + | niedrig |
| | unvollständig (Arbeitsfähig- keit bei <65J, 85%), Wider- sprüche (tab1: 856, S.720: 850) | Keine Methotrexat-Vor- behandlung | + | + | + | ? | - | - | hoch |
| | eRA-Subgruppe, unvollst. Daten, Originalstudie (Maini 1999) | Methotrexat-Vorbehandlung | + | + | + | ? | ? | - | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | + | + | + | ? | + | niedrig |
| | geplante Dauer 2J | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Etanercept, TNF-Blocker; Keine DMARDs seit 4 Wochen | + | + | + | ? | ? | + | niedrig |
| | ergänzende PRO | Keine Methotrexat-Vor- behandlung | + | + | + | ? | ? | + | niedrig |
| | | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid oder >2 DMARDs. | + | ? | + | ? | ? | + | niedrig |
| | hrQoL für 2/3 Armen | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid oder >2 DMARDs. 32% DMARD- vorbehandelt | + | ? | + | ? | - | + | niedrig |
| | | Keine Methotrexat-Vorbehand- lung oder kurz geringe Dosis. 3,4% andere DMARDs | + | ? | + | + | ? | + | niedrig |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | ? | + | - | + | hoch |

| Gruppe: Kombitherapie | | | | | |
|-----------------------|--|----------|-----------------|---------------|--|
| Akronym | Studie | N gesamt | Krankheitsdauer | Studien-dauer | Intervention |
| PREMIER | Gerards 2003 (Gerards 2003) | 120 | 2,8 M | 48 W | a) Cyclosporin A+Placebo b) Cyclosporin A+Methotrexat |
| | Quinn 2005 (Quinn 2005) | 20 | 6 M | 104 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Durez 2007 (Durez 2007) | 44 | 0,35 J | 52 W | a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat |
| | Marchesoni 2003 (Marchesoni 2003) | 61 | 0,9 J | 12 M | a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat |
| | Proudman 2000 (Proudman 2000) | 82 | 8,7 M | 48 W | a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Sulfasalazin |
| | Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 | 2,9 M | 52 W | a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat |
| | Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 | 13,3 M | 52 W | a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat |
| GRECIA | Miranda 2004 (Miranda 2004) | 149 | 12,7 M | 12 M | a) Cyclosporin A+Chloroquin b) Cyclosporin A+Placebo |
| SWEFOT | Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009) | 258 | 6,3 M | 1 J | a) Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat b) Infliximab+Methotrexat |

| | Kommentar | DMARD- Vorbehandlung | I | II | III | IV | V | VI | Verzerrungs- potenzial |
|--|--|--|---|----|-----|----|---|----|---------------------------|
| | | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, >1 anderes DMARD. 14% DMARD-vorbehandelt | + | ? | + | ? | ? | + | niedrig |
| | PEP nach 14 W, nach 54 W offen, keine Sicherheitsdaten | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | + | + | - | ? | niedrig |
| | Prednisolon-Arm raus, da kein DMARD | Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder > 2 DMARDs | + | ? | ? | ? | - | ? | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | + | ? | ? | - | + | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | + | - | ? | ? | + | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | + | + | ? | + | niedrig |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs | + | ? | + | ? | ? | ? | niedrig |
| | | 2 M washout für DMARDs | + | + | + | ? | ? | + | niedrig |
| | | alle Methotrexat-Versager | + | + | - | ? | - | + | hoch |

| Gruppe: Strategievergleiche | | | | | |
|-----------------------------|--|----------|-----------------|---------------|--|
| Akronym | Studie | N gesamt | Krankheitsdauer | Studien-dauer | Intervention |
| BeSt | Goekoop-Ruiterman 2007 (Goekoop-Ruiterman 2007) | 508 | 24 W | 2 J | 4 Arme (siehe Ergebnistabelle) |
| BeSt | van der Kooij 2008 (van der Kooij 2008) | 508 | 24 W | 4 J. | 4 Arme (siehe Ergebnistabelle) |
| BeSt | van der Kooij 2009 (van der Kooij 2009) | 508 | | 2 J | 4 Arme (siehe Ergebnistabelle) |
| COBRA | Boers 1997 (Boers 1997) | 155 | 4 M | 56 W | a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Prednisolon step down b) Sulfasalazin+Placebo |
| FinRaCo | Möttönen 1999 (Möttönen 1999) | 195 | 8 M | 2 J | a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Hydroxychloroquin+Prednisolon b) Sulfasalazin/Methotrexat+ Prednisolon |
| | van Jaarsveld 2000 (van Jaarsveld 2000) | 313 | <1 J | 2 J | a) Hydroxychloroquin --> Auranofin b) imG --> Penicillamin c) Methotrexat--> Sulfasalazin |
| TICORA | Grigor 2004 (Grigor 2004) | 111 | 19 M | 18 M | a) Intensivbehandlung b) Routinebehandlung |
| MASCOT | Capell 2007 (Capell 2007) | 687/165 | 1,8 J | 18 M | a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat |
| CARDERA | Choy 2008 (Choy 2008) | 476 | 4,0 M | 2 J | a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat+Prednisolon c) Methotrexat+Cyclosporin A+ Prednisolon |
| | Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 | 1,4 J | 3 J | a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin |
| | Marchesoni 2002 (Marchesoni 2002) | 62 | 0,8 J | 24 M | a) Methotrexat b) Cyclosporin A |
| | Saunders 2008 (Saunders 2008) | 96 | 11,5 M | 1 J | a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Hydroxychloroquin b) Sulfasalazin-> Methotrexat-> Hydroxychloroquin |
| | Verstappen 2005 (Verstappen 2005) | 562 | <1 J | 2 J | a) Methotrexat b) Hydroxychloroquin c) imG d) NSAR |

| | Kommentar | DMARD- Vorbe-handlung | I | II | III | IV | V | VI | Verzerrungs-potenzial |
|--|---|--|---|----|-----|----|---|----|-----------------------|
| | | keine, außer Antimalariamittel | + | + | ? | + | - | + | niedrig |
| | 4J-Daten, 11% loss | keine, außer Antimalariamittel | + | + | ? | ? | - | + | niedrig |
| | | keine, außer Antimalariamittel | + | + | ? | + | ? | + | niedrig |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs außer Antimalaria-mittel | + | + | + | + | ? | ? | niedrig |
| | | Keine | + | + | - | + | ? | ? | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARDs, Corticoiden, Zyto-toxika und Immunosuppressiva | + | + | - | ? | ? | + | hoch |
| | | Keine Vorbehandlung mit DMARD-Kombination | + | + | ? | + | ? | + | niedrig |
| | Nur wenige Patienten partizipieren in Phase II | Keine Vorbehandlung mit Sulfasalazin oder Methotrexat | + | + | + | + | ? | - | niedrig |
| | Faktorielles Design Cyclosporin A/Prednisolon, matching Placebo | Keine Angaben, 14% vor-behandelt | + | + | + | ? | ? | ? | niedrig |
| | 6M-Daten oben als Mono-therapie | Vorbehandlung mit Anti-malariamitteln | + | ? | ? | ? | ? | ? | hoch |
| | | Methotrexat+Cyclosporin A (in den ersten 6 Monate der Studie vorgeschrieben) | + | ? | ? | ? | ? | - | hoch |
| | | keine, außer Hydroxychloroquin | + | + | ? | + | ? | ? | niedrig |
| | Keine Daten zum eigentlichen Gruppenvergleich, Keine Sicherheitsdaten | Keine Angaben | + | + | - | + | ? | ? | hoch |

7b: Evidenztabellen (DMARD)

Die Evidenztabellen sind alle identisch aufgebaut: 1. Zeile Komparator A, 2. Zeile Komparator B, 3. Zeile ggf. Angaben zur statist. Signifikanz.

| | |
|-----|--|
| RoB | Verzerrungspotenzial auf Studienebene (risk of bias) |
| * | signifikanter Unterschied |
| & | Unterschied als nicht signifikant angegeben |
| PEP | primärer Endpunkt |
| RoB | risk of bias = Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| TS | total score |
| DS | damage score |
| ES | errosion score |

| Gruppe: Mono vs. Mono Klasse: klass. DMARD vs. Placebo/NSAR | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|----------------|-------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--------------|---------------|--|
| Vergleich | Patienten Dauer RoB | Klinik | | Funktion Struktur | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
| Studie | | RA-Diagnose | DAS | HAQ | SHS-Nonprogression | Sharp TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| Methotrexat Placebo | | | | | | | | | | |
| PROMPT van Dongen 2007 (van Dongen 2007) | 110 12 M niedrig | HR 1,7 * | nicht be- richtet | | 88% 73% | | 9,1 9,1 | 9,1 7,3 | | Studie bei Patienten mit unspezifischer Arthritis ohne definitive RA-Diagnose |
| Sulfasalazin Diclo | | | | | | | | | | |
| Choy 2002 (Choy 2002) | 117 12 M niedrig | | ähn- lich & | ähn- lich & | | +3,9 +11,7 * | 73,4 52,7 | 45,0 21,8 | 10,9 20,0 | |

Gruppe: Mono vs. Mono
 Klasse: klass. DMARD vs. klass. DMARD

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion HAQ |
|---|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | EULAR-Response | ACR Response | |
| Methotrexat Cyclosporin A | | | | | | | |
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | 57% 31% * | | | | | |
| Methotrexat Natrium- aurothiomalat | | | | | | | |
| Rau 2002, Menninger 1998 (Rau 2002;Menninger 1998) | 174 36 M niedrig | | -2,09 -1,86 | | | | |
| Methotrexat Sulfasalazin | | | | | | | |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | | | -0,87 -1,15 | 38% 34% | 59% 59% & | -0,73 -0,74 & |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | | | 0,06 & | 43% 41% | | -0,46 -0,32 |
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | 57% 33% * | | | | | |
| Methotrexat sc Methotrexat po | | | | | | | |
| Braun 2008 (Braun 2008) | 384 24 W niedrig | 62% 59% & | | 3,3 3,7 | | | -0,4 -0,5 & |
| Cyclosporin A Natriumaurothiomalat | | | | | | | |
| SIMERA Zeidler 1998, Kvien 2002 (Zeid- ler 1998;Kvien 2002) | 375 18 M hoch | | | | | | -0,4 -0,4 & |
| Cyclosporin A Antimalariamittel | | | | | | | |
| Landewe 1994 (Landewe 1994) | 88 24 W niedrig | | | | | | |

| Struktur | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|--------------------|------------------|-----------|--------|----------------------------|-------------------|---------------|--|
| Ratingen-Score | Larsen-DS | Larsen-TS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| +11,8 +9,8 & | | | | | 16,1 52,9 * | | |
| | | | | 21,7 30,9 | 10,1 14,7 | 7,2 10,3 | |
| | | | | 5,7 35,3 | 5,7 35,3 | 0,0 8,8 | |
| | | | | | | | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| | | | | 14,9 11,6 | 9,3 4,3 | 1,0 2,1 | |
| | 11,7 9,8 & | | | 42,0 54,0 * | 24,1 34,6 | | In Kvien 2002 3J-Daten 25% loss: dabei Larsen ↔*, HAQ ↑*, Abbruch (↓) |
| | | | | 9,1 13,6 | 0,0 4,5 | 4,5 4,5 | alte Studie, keine prädef. EPs außer Sicherheit |

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion |
|--|---------------------------|----------------|-------|-----|----------------|--------------|----------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | EULAR-Response | ACR Response | |
| | | | | | | | HAQ |
| Cyclosporin A Sulfasalazin | | | | | | | |
| Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 6 M hoch | 31% 33% | | | | | |
| Antimalariamittel Penicillamin | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | -0,28 -0,08 |
| Antimalariamittel Natriumurothiomalat | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | -0,28 +0,06 |
| Antimalariamittel Auranofin | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | -0,28 -0,32 |
| Antimalariamittel Sulfasalazin | | | | | | | |
| van der Heijde 1989 (van der Heijde 1989) | 60 48 W hoch | | | | | | |
| Penicillamin Natriumurothiomalat | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | -0,08 +0,06 |
| Penicillamin Auranofin | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | -0,08 -0,32 |
| Natriumurothiomalat Auranofin | | | | | | | |
| Jessop 1988 (Jessop 1998) | 541 5 J hoch | | | | | | +0,06 -0,32 |

| Struktur | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|----------------|-----------|----------------|------------------|----------------------------|-------------|---------------|--|
| Ratingen-Score | Larsen-DS | Larsen-TS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie« |
| | | +20,9 +17,0 | | 59,0 27,0 | 1,0 1,0 | 46,0 20,0 | |
| | | +20,9 +17,9 | | 59,0 21,0 | 1,0 <1,0 | 46,0 16,0 | |
| | | +20,9 +16,6 | | 59,0 42,0 | 1,0 0,0 | 46,0 34,0 | |
| | | | 17,3 7,3 * | 36,7 30,0 | 3,3 13,3 | 30,0 10,0 | alte Studie ohne »moderne« EPs |
| | | +17,0 +17,9 | | 27,0 21,0 | 1,0 <1,0 | 29,0 16,0 | |
| | | +17,0 +16,6 | | 27,0 42,0 | 1,0 0,0 | 20,0 34,0 | |
| | | +17,9 +16,6 | | 21,0 42,0 | <1,0 0,0 | 16,0 34,0 | |

Gruppe: Mono vs. Mono
 Klasse: klass. DMARD vs. Biologikum

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | Funktion | | |
|--|-------------------------------|-------------------|------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | HQA | SF36-PCS | SF36-MCS |
| Methotrexat Adalimumab | | | | | | |
| Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006;Kimmel 2008) | 799 104 W niedrig | 43% 37% & | 25% 25% | -0,9 -0,9 | | |
| Methotrexat Etanercept | | | | | | |
| Bathon 2000, Kosinski 2002, Genovese 2002 (Bathon 2000;Kosinski 2002;Genovese 2002) | 632 12 M 424 niedrig | ähn- lich & | | -0,76 -0,73 & | +9,6 +10,7 & | +4,1 +3,6 & |

| | Struktur | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|--|---------------------|----------------------------|------------------|-----------------|---|
| | | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| | SHS-TS | | | | |
| | 10,4 5,5 * | 34,2 39,1 | 7,4 9,5 | 17,9 19,0 | Kimel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe |
| | +1,59 +1,00 & | 21,0 15,0 & | 11,0 5,0 * | 4,0 5,0 & | Ergebnisse für 25mg Etanercept, Kosinski 2002 nur 25mg berichtet, Genovese 2002 mit 20% loss (RoB: hoch): hier ACR50 ↔*, HAQ ↑*, SHS-TS ↑*, Abbrecher (↑) |

■ **Tabelle Gruppe:** Mono vs. Kombi
Klasse: klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD
 Langversion

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion |
|--|---------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|--------------|----------------|---------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | ACR-Response | EULAR-Response | |
| Cyclosporin A+Antimalariamittel Cyclosporin A | | | | | | | |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005) | 105 1 J hoch | 20,0% 17,4% | | | | | nicht berichtet |
| GRECIA Miranda 2004 (Miranda 2004) | 149 12 M niedrig | 48% 47% & | | | | | 0,2 0,4 & |
| Cyclosporin A+Methotrexat Cyclosporin A | | | | | | | |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005) | 105 1 J hoch | 58% 19% * | | | | | nicht berichtet |
| Gerards 2003 (Gerards 2003) | 120 48 W niedrig | 48% 25% * | | | | | -0,87 -0,90 & |
| Cyclosporin A+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | |
| Marchesoni 2003 (Marchesoni 2003) | 61 12 M hoch | 50% 42%& | | | | | nicht berichtet |
| CIMESTRA Hetland 2006 (Hetland 2006) | 160 52 W niedrig | 52% 67% & | | | | | -0,3 -0,4 & |
| Cyclosporin A+Methotrexat Sulfasalazin | | | | | | | |
| Proudman 2000 (Proudman 2000) | 82 48 W hoch | 40% 31% & | -2,2 -1,9 & | | | | -0,6 -0,6 & |
| Sulfasalazin+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | | | -1,26 -0,87 * | 65% 59%& | 38% 38%& | -0,70 -0,73 & |

| Struktur | | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------|
| Larsen-DS | Larsen-ES | mod. Larsen | SHS-DS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | | |
| | | | | | | | | | |
| +2,97 +2,76 & | +1,00 +1,21 & | | | | 17,1 14,3 | 11,4 5,7 | 5,7 8,6 | | |
| | | | | | 26,0 25,0 | 11,0 7,0 | 1,0 1,0 | | |
| +0,97 +2,76 & | +0,30 +1,21 & | | | | 15,6 14,3 | 12,5 5,7 | 0,0 8,6 | | |
| | | +2,0 +7,5 * | | | 43,3 45,0 & | 20,0 10,0 & | 23,3 35,0 & | | |
| | | | 1,93 7,47 * | | 26,7 6,5 & | 23,3 6,5 | 0,0 0,0 | | |
| | | -0,2 0,4 & | | | 13,8 15,0 | 1,3 3,8 | 5,0 5,0 | ACR50-Daten abgelesen | |
| | | | 1,00 1,25 & | | 20,0 23,8 & | 7,5 9,5 | 2,5 23,8* | | |
| | | | | +3,46 +4,50 & | 25,0 21,7 | 13,2 10,1 | 4,4 7,2 | | |

■ Tabelle (Fortsetzung)

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion |
|--|---------------------------|----------------|-------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28 | DAS | ACR-Response | EULAR-Response | |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | | | 0,04 & | | | -0,51 -0,46 |
| Sulfasalazin+Methotrexat Sulfasalazin | | | | | | | |
| Dougados 1999 (Dougados 1999) | 209 52 W niedrig | | | -1,26 -1,15 | 65% 59% & | 38% 34% & | -0,70 -0,74 & |
| Haagsma 1997 (Haagsma 1997) | 105 52 W niedrig | | | 0,1 & | | | -0,51 -0,32 |

■ Tabelle Gruppe: Mono vs. Kombi

Klasse: Biologikum + klass. DMARD vs. Biologikum

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | Funktion |
|---|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------------|
| | | ACR50-Response | EULAR-Response | DAS28 | |
| Adalimumab+Methotrexat Adalimumab | | | | | |
| PREMIER Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008) | 525 2J niedrig | 59% 37% * | | 49% 25% * | -1,0 -0,9 & |

| Struktur | | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|-----------|-----------|-------------|--------|---------------------|--------------|----------------------------|---------------|--|-----------|
| Larsen-DS | Larsen-ES | mod. Larsen | SHS-DS | SHS-TS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | | |
| | | | | | 16,7 5,7 | 13,9 5,7 | 2,8 0,0 | | |
| | | | | +3,46 +4,64 & | 25,0 30,9 | 13,2 14,7 | 4,4 10,3 | | |
| | | | | | 16,7 35,3 | 13,9 26,5 | 2,8 8,8 | | |

| Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|-----------------|--------|----------------------------|------------------|---------------|---|
| SHS-TS | SHS-DS | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| 1,9 5,5 * | | 24,3 39,1 | 11,9 9,5 & | 4,9 19,0 | Kimel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe |

■ **Tabelle Gruppe: Mono vs. Kombi**
Klasse: Biologikum + klass. DMARD vs. klass. DMARD

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | | | | |
|--|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------|
| | | ACR50-Response | DAS28-Remission | DAS28-Response | DAS28 | EULAR-Response | HAQ | HAQ-Response | SF36-PCS | SF36-MCS | EQ5D |
| Abatacept+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| Westhovens 2009 (West- hovens 2009) | 509 1 J niedrig | 57,4% 42,3% * | 41,4% 23,3% * | | | | | 71,9% 62,1% * | | | |
| Adalimumab+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| DE019 Jamal 2009 (Jamal 2009) | 78 52 W hoch | 46,3% 5,4% | | | | | -0,77 -0,33 * | | | | |
| Bejarano 2008 (Bejarano 2008) | 148 56 W niedrig | 56,0% 45,2% & | | | 3,0 3,8 * | | -0,7 -0,4 * | | | | |
| PREMIER Breedveld 2006, Kimel 2008 (Breed- veld 2006; Kimel 2008) | 799 104 W niedrig | 59% 53% * | 49% 25% * | | | | -1,0 -0,9 * | 72% 63% * | 47,8 44,4 | 52,6 51,5 | |
| Etanercept+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| COMET Emery 2008, Kekow 2009 (Emery 2008; Kekow 2009) | 542 52 W niedrig | 71% 49% * | 50% 28% * | | | | -1,02 -0,72 * | | | | 0,34 0,29 * |
| Infliximab+Methotrexat Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| Taylor 2004 (Taylor 2004) | 24 54W hoch | 25% 0% & | | 25% 18,2% & | | | | | | | |

| | | | Struktur | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|------------------|--------------------------|--|--------------------|-------------------|---------------|----------|-------------|----------------------------|------------------|---------------|--|
| RAQoL | Verlust Arbeitsfähigkeit | | SHS-TS | GMS-TS | MRT Synovitis | MRT Ödem | MRT Erosion | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| | | | | 0,63 1,06 * | | | | 9,4 10,3 | 3,1 4,3 | 0,0 3,2 | |
| | | | 0,39 5,71 * | | | | | 13 30 | 4,9 5,4 | 2,4 13,5 | Subgruppe aus DE019 mit eRA (78/407 Pat.), Pat.mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen |
| 7,6 -4,7 * | 18,7% 39,7% * | | | | | | | 33,3 50,1 | 6,7 6,8 | 17,3 35,6 | |
| | | | 1,9 10,4 * | | | | | 24,3 34,2 * | 11,9 7,4 & | 4,9 17,9 | Kimel 2008 mit unklaren QoL-Daten (keine Gruppenvergleiche) |
| | | | | | | | | | | | |
| | 9% 24% * | | 0,27 2,44 | | | | | 19,3 29,5 | 10,2 12,7 | 3,3 9,0 | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | +3,3 +12,2 & | | | | | | | | Pat. mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen, keine Sicherheitsdaten |

■ Tabelle (Fortsetzung)

| Vergleich Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | | | Funktion | | | | |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------|----------|------|
| | | ACR50-Response | DAS28-Remission | DAS28-Response | DAS28 | EULAR-Response | HAQ | HAQ-Response | SF36-PCS | SF36-MCS | EQ5D |
| ASPIRE St.Clair 2004, Smolen 2006 (St Clair 2004; Smolen 2006) | 1004 54W niedrig | 50,4% 32,1% * | | | 3,7 4,6 * | | 0,88 0,68 * | | | | |
| ATTRACT Breedveld 2004 (Breedveld 2004) | 82 102W hoch | 59% 37% * | | 49% 25% * | | | -1,0 -0,9 & | | | | |
| Quinn 2005 (Quinn 2005) | 20 54+50W niedrig | 80% 40% * | | | | | besser * | | | | |
| Durez 2007 (Durez 2007) | 44 52W hoch | gleich & | | besser * | 2,78/- 1,6 | 70% 40% | gleich | | | | |

■ Tabelle Gruppe: Kombi vs. Kombi

Klasse: klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD + klass. DMARD

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | Funktion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|--|---------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--------------|---------------|-----------|
| | | | | Larsen-DS | Larsen-ES | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | |
| Cyclosporin A+Methotrexat Cyclosporin A+Antimalariamittel | | | | | | | | | |
| Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005) | 105 52W hoch | 58% 20% * | nicht berichtet | +0,97 +2,97& | +0,30 +1,00& | 15,6 17,1 | 12,5 11,4 | 0,0 5,7 | |

| | | | Struktur | | | | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|-------------|--------------------------|-----------------|----------|--------------------|-------------|-------------|-------------------|----------------------------|---------------|--|-----------|
| RAQoL | Verlust Arbeitsfähigkeit | SHS-TS | GMS-TS | MRT Synovitis | MRT Ödem | MRT Erosion | Gesamt | UE | Unwirksamkeit | | |
| | 0,5% 1,3% & | 0,5 3,7 * | | | | | 19,8 20,1 | 9,2 3,0 | 3,2 9,1 | nur 6mg/kg, Arbeitsfähigkeitsdaten Smolen 2006 zweifelhaft (RoB: hoch) | |
| | | 1,9 5,5 * | | | | | 24,3 39,1 * | 11,9 9,5 & | 4,9 19,0 | Pat. mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen, Subgruppe mit eRA, unvollst. Daten ohne Sicherheitsdaten: hier Struktur ↑* | |
| besser * | | gleich | | 3,8 6,6 * | besser * | besser * | | | | 12-Monatsdaten angegeben, nach 12 Monaten ohne Infliximab kein Unterschied, keine Sicherheitsdaten | |
| | | | | -10,5 -4,5 * | -9 -2 | 1 1 | 6,7 14,2 | 6,7 0,0 | | | |

■ Tabelle Gruppe: Kombi vs. Kombi

Klasse: klass. DMARD + klass. DMARD + klass. DMARD vs. Biologikum + klass. DMARD

| Studie | Patienten Dauer RoB | Klinik | | | Funk- tion | Struktur | | Sicherheit (Abbruch, %) | | | Kommentar |
|--|---------------------------|-----------------|-----------------|-------|---------------|-------------------------|--------|----------------------------|-------------|-------------|--|
| | | ACR50-Response | EULAR-Response | DAS28 | | HAQ | SHS-TS | SHS-DS | Gesamt | UE | |
| Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| Infliximab+Methotrexat | | | | | | | | | | | |
| SWEFOT Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009) | 258 1J hoch | 15% 25% * | 25% 39% * | | | nicht be- richtet | | 31,5 18,0 | 10,8 7,8 | 13,8 7,8 | DAS28, Röntgen- Scores fehlen obwohl erhoben |

■ **Tabelle Gruppe: Strategiestudien**

| Studie | Patienten | Intervention |
|---|--|---|
| <p>BeST Goekoop-Ruiterman 2007, vd Kooij 2009, vd Kooij 2008 (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008)</p> | <p>508 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p> | <p>Es wurden vier Therapiestrategien verglichen: a) sequenzielle Monotherapie, begonnen mit Methotrexat b) step-up Kombinationstherapie, begonnen mit Methotrexat c) Kombitherapie, begonnen mit Methotrexat+Sulfasalazin und step-down Prednison d) Kombitherapie, begonnen mit Methotrexat+Infliximab. Die Behandlung wurde randomisiert zugeteilt und erfolgte offen. Alle drei Monate wurde von einer verblindeten Fachkrankenschwester der DAS28 erhoben und darauf basierend die Therapie entsprechend dem Algorithmus des jeweiligen Therapiearmes folgend angepasst.</p> |
| <p>FINRACO Möttönen 1999 (Möttönen 1999)</p> | <p>199 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p> | <p>In der Studie wurde verglichen a) Sulfasalazin b) Sulfasalazin, Methotrexat, Hydroxychloroquin und Prednisolon Bei Therapieversagen erfolgte die weitere Behandlung nach einem Algorithmus; zusätzliche Kortisonbehandlung war erlaubt.</p> |
| <p>COBRA Boers 1997 (Boers 1997)</p> | <p>155 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p> | <p>Es wurden 2 Therapiestrategien verblindet verglichen: a) eine Monotherapie mit Sulfasalazin b) Sulfasalazin mit Methotrexat und Prednisolon, wobei Prednisolon rasch reduziert, ab der 28. Woche ganz ausgeschlichen, und Methotrexat ab der 40. Woche ausgeschlichen wurde.</p> |
| <p>van Jaarsveld 2000 (van Jaarsveld 2000)</p> | <p>313 Patienten mit früher RA ohne DMARD-Vorbehandlung</p> | <p>In der Studie wurden drei Strategien offen verglichen: a) Hydroxychloroquin, bei Versagen Auranofin b) Natriumauriothiomalat, bei Versagen Penicillamin c) Methotrexat, bei Versagen Sulfasalazin.</p> |
| <p>TICORA Grigor 2004 (Grigor 2004)</p> | <p>111 Patienten mit früher RA, die zuvor keine DMARD-Kombinationsbehandlung erhalten hatten</p> | <p>In der Studie wurde eine intensive Behandlung mit monatlichen Kontrollen, Medikation nach einem Algorithmus und großzügiger intra-artikulärer Cortisongabe mit dreimonatlicher Routineversorgung durch einen Facharzt verglichen.</p> |

| Ergebnisse | Kommentar |
|---|--|
| <p>Der primäre Endpunkt war der klinische HAQ-Score und der radiologische Sharp-van der Heijde Score (SHS). Ergebnisse liegen für 2 Jahre Beobachtungsdauer und Teilergebnisse für 4 Jahre vor. Nach 2 Jahren unterschied sich der HAQ nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch wurde bei initialer Kombitherapie (Arm c und d) schneller Besserung erreicht. Dies wurde auch für andere patient-reported outcomes so gesehen. Das radiologische Ergebnis war bei initialer Kombitherapie signifikant besser als in den anderen Armen, unterschied sich jedoch zwischen den beiden Armen c und d nicht. Das Therapieziel der DAS-Remission wurde in allen Armen gleich häufig erreicht, jedoch war hierzu eine initiale Methotrexat-Monotherapie (Arm a und b) nur bei 1/3 der Patienten ausreichend. Die Ergebnisse nach 4 Jahren unterschieden sich nicht deutlich von den 2-Jahres-Ergebnissen. Insgesamt erreichte jeder 5. Patient eine zumindest vorübergehende medikationsfreie Remission. Das Sicherheitsprofil der Behandlungsstrategien war vergleichbar. Unter Infliximab und Prednison fielen numerisch mehr schwere Infektionen auf, unter Infliximab numerisch mehr Hautkrebsfälle.</p> | <p>Die Autoren empfehlen eine DAS28-gesteuerte Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |
| <p>Der primäre Endpunkt war Remission. Die Behandlung und Bewertung erfolgte offen, lediglich die radiologische Beurteilung erfolgte verblindet. Die Ergebnisse des ACR50 und des HAQ unterschieden sich nach 2 Jahren nicht zwischen den Gruppen, jedoch wurde unter Kombinationsbehandlung schneller klinische Besserung erreicht. Der radiologische Larsen-Score zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombinationsbehandlung. Das Sicherheitsprofil der Behandlungen war vergleichbar.</p> | <p>Die Autoren empfehlen aufgrund der vergleichbaren Verträglichkeit eine Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint bezogen auf den primären Endpunkt hoch.</p> |
| <p>Primärer Endpunkt war ein selbst definierter, nicht validierter Kombinationsendpunkt, der seitens seiner Komponenten mit dem DAS28 vergleichbar erscheint. Dieser Kombinationsendpunkt sowie DAS28 und HAQ unterschieden sich nach 56 Wochen nicht, jedoch wurde unter der Kombinationstherapie schneller eine Besserung erreicht. Der radiologische SHS nahm unter Kombinationstherapie signifikant weniger zu. Die Sulfasalazin-Monotherapie wurde von deutlich mehr Patienten abgebrochen, zumeist mangels Wirksamkeit.</p> | <p>Die Autoren empfehlen die Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |
| <p>Es wurden zahlreiche primäre Endpunkte definiert, Basis der Fallzahlkalkulation war der HAQ. Die Behandlung und Bewertung erfolgte offen, lediglich die radiologische Beurteilung erfolgte verblindet. Nach 2 Jahren waren seitens des HAQ und des radiologischen modifizierten Sharp-Scores die Strategien b) und c) der Strategie a) statistisch überlegen. Strategie b) führte jedoch zu deutlich mehr Nebenwirkungen und dadurch bedingten Therapieabbrüchen.</p> | <p>Die Autoren empfehlen die Strategie c). Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint mit Ausnahme des radiologischen Endpunktes hoch.</p> |
| <p>Primärer Endpunkt war der DAS, welcher nach 18 Monaten unter der intensiven Behandlung statistisch signifikant stärker als unter Routinebehandlung fiel. Auch im ACR50, im HAQ, im SF12 und im radiologischen Sharp-Score wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet. Die Abbrecherzahlen unterschieden sich nicht wesentlich.</p> | <p>Die Autoren empfehlen die intensivierte Behandlung und errechnen aus Sicht des britischen Gesundheitssystems keine Zusatzkosten. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |

■ Tabelle (Fortsetzung)

| Studie | Patienten | Intervention |
|--|---|---|
| MASCOT Capell 2007 (Capell 2007) | 687 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (durchschnittliche Erkrankungsdauer 1,0 Jahre) ohne Vorbehandlung (mit Methotrexat oder Sulfasalazin) | Die Behandlung in der ersten Phase erfolgte offen mit Sulfasalazin. Bei 522 Patienten trat Therapieversagen ein ($DAS \geq 2,4$), was Eintrittskriterium für die randomisierte Phase der Studie war. Es konnte davon 165 Patienten in drei verblindete Gruppen eingeteilt werden: a) Methotrexat+Sulfasalazin b) Sulfasalazin c) Methotrexat. |
| CARDERA Choy 2007 (Choy 2008) | 476 Patienten mit früher RA, davon 14% mit DMARD-Vorbehandlung | Alle Patienten erhielten offen Methotrexat. Im 2x2-faktoriellen Design wurde verblindet a) step-down Prednisolon b) Cyclosporin A unter Placebokontrolle über 2 Jahre verglichen. |
| Ferracoli 2002 (Ferraccioli 2002) | 126 Patienten mit rheumatoider Arthritis (durchschnittliche Erkrankungsdauer 1,4 Jahre), die mindestens 4 Monate mit Antimalariamitteln, jedoch nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden | Die Patienten wurden auf drei Behandlungsarme randomisiert und begannen eine Monotherapie mit a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin Bei Therapieversagen wurde nach einem Algorithmus als Kombination weiterbehandelt. Nach 6 Monaten durfte beliebig behandelt werden. |
| Marchesoni 2002 (Marchesoni 2002) | 62 Patienten mit aktiver früher rheumatoider Arthritis ohne Vorbehandlung mit Cyclosporin A, Methotrexat oder Immunsuppressiva | Alle Patienten wurden zuerst 6 Monate offen mit Methotrexat und Cyclosporin A behandelt. Dann wurden auf a) Methotrexat b) Cyclosporin A randomisiert und der jeweils andere Kombinationspartner ausgeschlichen. Vor Beginn der randomisierten Phase brachen 13 Patienten die Studie ab. |
| Saunders 2008 (Saunders 2008) | 96 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 12 Monaten ohne DMARD-Vorbehandlung außer Hydroxychloroquin | Die Patienten wurden auf 2 Arme randomisiert: a) step-up Therapie, Start mit Sulfasalazin b) Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin |
| Verstappen 2005 (Verstappen 2005) | 562 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis | Die Patienten wurden auf 4 Arme randomisiert, wobei auf das 2. Medikament jeweils gewechselt wurde, wenn nach einem Jahr keine 50%ige klinische Verbesserung eingetreten war: a) Hydroxychloroquin gefolgt von Auranofin b) Natriumauriothiomalat gefolgt von Penicillamin c) Methotrexat gefolgt von Sulfasalazin d) NSAR gefolgt von DMARD (Studienarm vorzeitig geschlossen). Nach 2 Jahren durfte beliebig behandelt werden. |

| Ergebnisse | Kommentar |
|---|--|
| <p>Primärer Endpunkt war der DAS. Nach 18 Monaten hatte sich der DAS unter Kombinationsbehandlung statistisch signifikant gegenüber Monotherapie gebessert. Der ACR50, der HAQ und der radiologische Sharp Score zeigten dagegen keinen signifikanten Vorteil. Die Verträglichkeit war vergleichbar.</p> | <p>Die Autoren empfehlen die Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |
| <p>Im DAS28 zeigt die stratifizierte Analyse keine Überlegenheit von Prednisolon oder Cyclosporin A. Im SF36-PCS zeigte die stratifizierte Analyse keine Überlegenheit von Prednisolon oder Cyclosporin A, jedoch einen positiven Interaktionstest bei Trippeltherapie. Im HAQ zeigte die stratifizierte Analyse eine signifikante Überlegenheit von Prednisolon, jedoch nicht von Cyclosporin A mit positivem Interaktionstest bei Trippeltherapie. Im radiologischen Larsen-Score zeigten Prednisolon und Cyclosporin A signifikante Effekte ohne Interaktion. Insgesamt gab es unter Prednisolon nach geplanter Dosisreduktion einen gewissen rebound. Seitens der Verträglichkeit wurde eine NNH für Abbruch wegen Nebenwirkungen von 20 für Cyclosporin A, 14 für Prednisolon und 6 für die Trippeltherapie errechnet.</p> | <p>Die Autoren empfehlen die Dreifachkombination. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |
| <p>Der primäre Endpunkt war der ACR50, der nach 3 Jahren unter Methotrexat und Cyclosporin A signifikant häufiger als unter Sulfasalazin erreicht wurde, wobei Methotrexat schneller wirkte. Die Behandlung erfolgte offen, die Endpunkterhebung verblindet. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.</p> | <p>Die Autoren empfehlen eine mit Methotrexat beginnende step-up Therapie. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p> |
| <p>Endpunkte waren der DAS28, ACR50, HAQ und der radiologische Larsen-Score. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet. In der ersten Phase erreichten 60% der Patienten den ACR50. In der zweiten Phase erreichten nach 18 Monaten mehr Patienten unter Methotrexat den ACR50. Unter Methotrexat besserte sich der DAS28 statistisch signifikant. Der HAQ und der Larsen-Score unterschieden sich nicht signifikant. Die Verträglichkeit schien vergleichbar.</p> | <p>Die Autoren bevorzugen das step-down auf Methotrexat, sind jedoch eher kritisch, da insgesamt der radiologische Fortschritt nicht verhindert wurde. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p> |
| <p>Der primäre Endpunkt war der DAS28, der verblindet erhoben wurde. Nach einem Jahr gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im DAS28, ACR50, HAQ, SF12 oder im radiologischen Sharp-Score. Das Sicherheitsprofil erschien vergleichbar.</p> | <p>Die Autoren sehen bei gleich dichter Betreuung keinen Unterschied zwischen den Strategien. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p> |
| <p>Die Studie war nicht verblindet. Der Anteil an Patienten in Remission nach 4 Jahren unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Weitere Daten bezogen auf die ursprünglichen Gruppen sowie Sicherheitsdaten berichtet die Publikation nicht.</p> | <p>Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p> |

■ **Tabelle SR Andere Medikamente Kortikoide**

| Referenz | Erkrankungen Gesamt- Patientenzahl/ Studienzahl | RA- Patientenzahl/ Studienzahl | eRA- Patientenzahl/ Studienzahl | Intervention | Kontrolle |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|
| Kirwan 2009 (Kirwan 2007) | RA | 1421 Pat. 15 RCT | k. A. 9 RCT | Corticoide | alle |
| Götzsche 2005 (Götzsche 2004) | RA | 462 Pat. 11 RCT | k. A. | Corticoide | Placebo, NSAR |
| Wallen 2009 (Wallen 2006) | RA | 554 Pat. 5 RCT, 2 CCT | k. A. | intraartikuläre Corticoide, Splints | Placebo |
| Wienecke 2009 (Wienecke 2004) | RA | 121 Pat. 4 CCT | k. A. | Paracetamol | NSAR |
| Furlan 2006 (Furlan 2006) | Nicht-Krebs- Schmerz 6019 Pat. 41 RCT | 60 Pat. 2 RCT | k. A. | Opioide | Nicht-Opioide, Placebo |

■ **Tabelle Übersicht SR Sicherheit COX2-Hemmer**

| Referenz | P | P eRA | P Anzahl Studien* | I |
|---------------------------|----------------|-------|-------------------|-------------------|
| Chen 2007 (Chen 2007) | alle | k.A. | 25 | COX2-Hemmer |
| Rostom 2007 (Rostom 2007) | OA/RA | k.A. | 21 | COX2-Hemmer |
| Scott 2007 (Scott 2007) | alle | k.A. | 20 | COX2-Hemmer |
| Chen 2006 (Chen 2006) | alle | k.A. | 11 | COX2-Hemmer |
| Hur 2006 (Hur 2006) | chron. Schmerz | k.A. | 6 | COX2-Hemmer |
| Singh 2006 (Singh 2006) | alle | k.A. | 13 | NSAR |
| Moore 2005 (Moore 2005) | RA/OA | k.A. | 31 | Celecoxib |
| Rostom 2005 (Rostom 2005) | RA/OA | k.A. | 67 | COX2-Hemmer, NSAR |
| Levi 2008 (Levy 2008) | RA | k.A. | 17 | - |

* Die Studienzahlen sind nur orientierend, da versucht wurde, Daten von nicht (mehr) zugelassenen Substanzen zu entfernen

| | Endpunkte | Ergebniszusammenfassung | AMSTAR-Wertung | Kommentar |
|--|--|--|----------------|-----------|
| | Struktur Sicherheit | Als Ergänzung zur Standardtherapie verringern Glucocorticoide die Geschwindigkeit des Erosionsfortschritts wesentlich. Die Gabe von Glucocorticoiden erhöht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. | 10/11 | Cochrane |
| | Klinik Struktur Funktion, Sicherheit | Die intermittierende Verabreichung von niedrigen Dosen Prednisolon (max 15 mg/Tag) ist wirksam, selbst wenn andere Arzneien nicht anschlagen. Das Fraktur- und Infektionsrisiko ist erhöht. | 9/11 | Cochrane |
| | Klinik, Funktion, Sicherheit | Intraartikuläre Corticoidinjektionen verbessern die Funktion. Ruhigstellung nach der Injektion ist nützlich am Knie, jedoch riskant an den Handgelenken. | 11/11 | Cochrane |
| | Klinik, Funktion, Sicherheit, Präferenz | Wegen Mängeln der Studien bleibt unklar, welche Behandlung die wirksamere und sicherere Alternative darstellt. NSAR werden von Patienten und Behandlern bevorzugt. | 10/10 | Cochrane |
| | Klinik, Funktion, Sicherheit | Bzgl. Schmerz und Funktion sind sowohl schwache als auch starke Opiode. Placebo überlegen. Nur starke Opiode übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit als diese. | 9/11 | |

| | C | O | Studientypen | AMSTAR score |
|--|---------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------|
| | NSAR, Placebo | MI | RCT | 8/11 |
| | NSAR, Placebo | GI | RCT | 7/11 |
| | NSAR, Placebo | GI, MI | RCT, Beobachtungsstudien, SR | 9/11 |
| | NSAR, Placebo | Cerebro-vask. Ereignisse | RCT | 7/11 |
| | NSAR+PPI | GI, MI, Wirksamkeit | RCT | 3/10 |
| | no NSAR | MI | Beobachtungsstudien | 2/10 |
| | NSAR, Placebo, COX2 | GI, MI, Nephrotoxizität, Abbrecher | RCT | 8/11 |
| | Placebo | Hepatotoxizität | RCT | 6/11 |
| | - | MI, Schlaganfall | Beobachtungsstudien | 6/11 |

■ Tabelle SR Nicht-Medikamentöse Verfahren

| Referenz | Erkrankung Gesamt-Patientenzahl/ Studiennzahl | RA- Patientenzahl/ Studiennzahl | eRA- Patientenzahl/ Studiennzahl |
|---|---|--|--|
| Verhagen 2004 (Verhagen 2003) | RA | 412 Pat. 7 RCT | k.A. |
| Steultjens 2005 (Steultjens 2005) | keine Einschränkung k.A. 14 SR | k.A. 3 SR (darin 27 RCT, 7 CCT, 16 Vorher-Nachher-Studien) | k.A. |
| Metsios 2008 (Metsios 2008) | RA | k.A. 40 Studien (keine Ein- schränkung) | k.A. |
| Neill 2006 (Neill 2006) | Fatigue-Pat. mit RA, MS, SLE 1702 Pat. 14 RCT, 19 quasi-experimen- telle Studien | 238 Pat. 2 RCT, 6 quasi-experimen- telle Studien | k.A. |
| Martire 2005 (Martire 2005) | chronische Erkr. k.A. 12 RCT | k.A. 2 RCT | k.A. |
| Clark 2006 (Clark 2006) | RA | 462 Pat. 5 RCT, 6 CCT | k.A. |
| Wessel 2004 (Wessel 2004) | RA | 402 Pat. 9 CCT | k.A. |
| Martin 2004 (WCB Evidence Based Practice 2004) | versch. Erkr. k.A. k.A. | k.A. 2 RCT | k.A. |
| Hawke 2009 (Hawke 2008) | Fußschmerz 1332 Pat. 11 RCT | 231 Pat. 3 RCT | k.A. |
| Farrow 2005 (Farrow 2005) | RA mit Fußkrankung | 258 Pat. in 4 RCT 4 RCT, 28 andere Studien | k.A. |
| Mayoux Benhamou, 2007 (Mayoux Benhamou 2007) | RA | k.A. | k.A. |
| Hammond 2004 (Hammond 2004) | RA | k.A. | k.A. |
| Niedermann 2004 (Niedermann 2004) | RA | 911 Pat. 11 RCT | 77 Pat. 1 RCT |
| Riemsma 2003 (Riemsma 2003) | RA | k.A. 50 RCT | k.A. |
| Muggli 2002 (Muggli 2002) | RA | 317 Pat. 2 RCT, 8 andere Studien | kein eRA |

| | Intervention | Endpunkte | Ergebniszusammenfassung | AMSTAR-Wertung |
|--|---|------------------------------|---|-----------------------|
| | Balneotherapie | Klinik, Funktion, Struktur | Insgesamt ungenügende Evidenz, dass Balneotherapie wirkt, bzw. dass einzelne Therapievarianten anderen überlegen sind | 9/10 |
| | Ergotherapie | Klinik, Funktion | Ergotherapie verbessert die funktionalen Fähigkeiten. | 4/10 |
| | Bewegungstherapie | Klinik, Funktion | Verschiedene Bewegungsprogramme verbessern die funktionalen Fähigkeiten | 6/10 |
| | Nicht-pharmakologische Interventionen | Fatigue | Gering belastende Aerobic-Übungen bei Fatigue wirksam. Kein Wirksamkeitsnachweis für Verhaltenstherapie und Nahrungsergänzungsmittel | 5/10 |
| | Familienbeteiligung bei psychosozialen Interventionen | Klinik | Widersprüchliche Ergebnisse bei Patienten-Verhaltenstherapie vs. dyadischer Verhaltenstherapie | 4/10 |
| | Fuß-Orthesen | Klinik, Struktur | Eingeschränkte und widersprüchliche Evidenz | 5/10 |
| | Handübungen | Klinik, Funktion | Langzeittraining fördert die Kraft, jedoch inkonsistente Ergebnisse bzgl. der Bewegungsspanne | 5/10 |
| | Hydrotherapie | Klinik, Funktion, Sicherheit | Kein Wirksamkeitsbeleg, Hinweise auf unerwünschte Wirkungen | 2/10 |
| | individuelle Fußorthesen | Klinik, Funktion, Sicherheit | Individuell angefertigte Fußorthesen sind effektiv und sicher bei Hinterfußschmerz. Unklarer Nutzen bei metatarsophalangealem Gelenkschmerz | 10/11 |
| | Konservative und chirurgische Interventionen | Klinik, Funktion, Sicherheit | Nutzen für Orthesen und Spezialschuhe gesehen. Unzureichende Evidenz bei chirurgischen Interventionen | 6/10 |
| | Reconditioning | Klinik, Funktion, Sicherheit | Bettruhe schädlich. Dynamische Übungen und Aerobic nützlich. | 2/10 |
| | Rehabilitation | Klinik, Funktion | Nutzen für eine Vielzahl von Therapiemodalitäten gesehen bei unklarem Langzeitnutzen | 1/10 |
| | Schulung | Klinik, Funktion | Kurzfristiger Nutzen gezeigt, jedoch in höherqualitativen Studien weniger überzeugend. Kein Nachweis für Langzeitnutzen | 6/10 |
| | Schulung | Klinik, Funktion | Schulung wirkt kurzfristig in geringem Maße, Langzeitnutzen nicht belegt | 11/11 |
| | Splints/Orthesen | Klinik, Funktion | Insgesamt Nutzen gesehen | 3/10 |

■ Tabelle SR Alternative Verfahren

| Referenz | Erkrankungen Gesamt- Patientenzahl/ Studienzahl | RA- Patientenzahl/ Studienzahl | eRA- Patientenzahl/ Studienzahl | Intervention |
|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Lee 2008 (Lee 2008) | RA | 612 Pat. 8 RCT | k. A. | Akupunktur |
| Wang 2008 (Wang 2008) | RA | 536 Pat. 8 RCT | k. A. | Akupunktur |
| Itoh 2007 (Itoh 2007) | Chronischer Schmerz 2292 Pat., 24 CCT, 34 Fallberichte | 587 Pat. 5 CCT | k. A. | Akupunktur |
| Brosseau 2009 (Brosseau 2003) | RA | 78 Pat. 3 RCT | kein eRA | TENS (conventional transcutaneous electrical nerve stimulation: C-TENS und acupuncture-like: AL-TENS) |
| Lee 2008 (Lee 2008) | Muskuloskeletaler Schmerz 475 Pat. 11 RCT | 80 Pat. 1 RCT | k. A. | Bienengift-akupunktur (BVA) |
| Lee 2005 (Lee 2005) | RA, OA 242 Pat. 2 RCT, 3 UCT | 112 Pat. 1 RCT, 2 UCT | k. A. | Bienengift-akupunktur (BVA) |
| Han 2009 (Han 2004) | RA | 206 Pat. 3 RCT, 1 CCT | k. A. | Tai chi |
| Lee 2007 (Lee 2007) | RA | 114 Pat. 2 RCT, 3 CCT | k. A. | Tai chi |
| Falkenbach 2005 (Falkenbach 2005) | Rheumatische Erkrankungen 338 Pat. 5 RCT | 60 Pat. 1 RCT | k. A. | Radon |
| Park 2005 (Park 2005) | RA | 475 Pat. 7 RCT | k. A. | Ayurveda |
| Weiner 2004 (Weiner 2004) | Muskuloskeletaler Schmerz: Heilpflanzen: 678 Pat. 12 RCT Homöopathie: 798 Pat 2 SR, (darin 10 RCT) | Heilpflanzen: 206 Pat. 5 RCT Homöopathie: k.A. 3 RCT | Heilpflanzen: keine eRA Homöopathie k. A. | Alternativmedizin: Heilpflanzen Homöopathie |

| | Kontrolle | Endpunkte | Ergebniszusammenfassung | AMSTAR-Wertung |
|--|---|------------------------------|---|----------------|
| | Placebo | Klinik | Keine Evidenz für Nutznachweis. | 10/11 |
| | Placebo, div. | Klinik, Funktion | Signifikanter Nutzen nur hinsichtlich Schmerz und nicht in allen Studien | 7/10 |
| | intravenöse Medikation | Klinik, Funktion | Durch geringe Studienqualität stark eingeschränkte Evidenz für Nutzen ggü. Nichtbehandlung. | 5/10 |
| | Placebo, TENS | Klinik | Widersprüchliche Wirkung von TENS auf den Endpunkt Schmerz | 8/11 |
| | Kochsalzlösung | Klinik Funktion | Durch geringe Studienzahl (n=1) stark eingeschränkte Evidenz zu Gunsten der Wirksamkeit von Bienengiftakupunktur zur Behandlung von RA. | 9/11 |
| | Kochsalzlösung | Klinik Funktion | Durch geringe Studienzahl stark eingeschränkte Evidenz zu Gunsten der Wirksamkeit von Bienengiftakupunktur zur Behandlung von RA | 7/10 |
| | Nicht-Behandlung | Klinik, Funktion, Sicherheit | Keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Ergebnisse bzgl. der meisten Krankheitsaktivität-Endpunkte. Verbesserte Beweglichkeit. | 9/11 |
| | Aktivität, Ernährungsberatung | Klinik, Funktion | Insgesamt ungenügende Evidenzlage bei schlechter Studienqualität | 8/10 |
| | Andere Interventionen | Klinik, Funktion | In einem RCT positiver, verzögerter Effekt nachgewiesen. | 6/11 |
| | andere ayurvedische Medikation, Placebo | Klinik, Funktion | Keine ausreichende Evidenz für Nutznachweis ayurvedischer Behandlung. | 8/10 |
| | Placebo | Klinik, Funktion | Heilpflanzen: Unzureichende Datenlage. | 0/10 |
| | Placebo, konventionelle Medikation | k. A. | Homöopathie: Hinweise auf Überlegenheit homöopathischer Arzneien ggb. Placebo.. | |

Anhang 8

Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)

<http://dgrh.de/therapieueberwachung.html>

Anhang 9

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|-------|------------------------------------|
| ACPA | anti-citrullinierte Peptid-Ak |
| Ak | Antikörper |
| ACR | American College of Rheumatology |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CCP | cyclische citrullinierte Petide |
| CRP | c-reaktives Protein |
| eRA | frühe (early) RA |
| EULAR | European League against rheumatism |
| IgM | Immunglobulin M |
| MCV | mutiertes citrulliniertes Vimentin |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| OR | Odds-Ratio |
| RA | rheumatoide Arthritis |
| RF | Rheumafaktor |
| Sa | Patientennamenkürzel |
| uA | undifferenzierte Arthritis |

Darlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

| Name des Autors | |
|-----------------------------------|--|
| Prof. Dr. med. Klaus Krüger | Beratertätigkeit (Ad Board) Abbott, BMS, Essex, MSD, Roche, Wyeth, UCB, jeweils <10.000 Euro |
| Prof. Dr. med. Wilfried Mau | Beratertätigkeit (Advisory Board) Fa. Abbott |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | Abbott, GSK, Roche, Pfizer, Suppremol, UCB Ad Board |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | Abbott, Chugai/Roche, MSD, GSK |

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

| Name des Autors | |
|-----------------------------------|---|
| Dr. med. Martin Gerken | Kooperation mit dem Institut für Pharmakologie Bremen, Mitautor von Arzneimittel...-bewertungen für AOK-BV bis 2009 |
| Prof. Dr. med. Klaus Krüger | Vorträge Abbott, BMS, Medac, MSD, Roche, Sanofi, UCB, Wyeth, Merck, jeweils < 10.000 Euro |
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | Vortrag 2008, finanziert von Santessuisse (Dachverband der Schweizer Krankenkassen u. Novartis) |
| Prof. Dr. med. Wilfried Mau | Vortrags- und Schulungstätigkeiten sowie Autorenschaft von Brochüren für Fa.Abbott, Wyeth, Roche, Servier Dtl. |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | Vorträge Abbott, Pfizer, GSK, UCB |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | Abbott, Chugai, MSD, Roche, UCB, Pfizer, Jansen-Cilag |

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

| Name des Autors | |
|-----------------------------------|--|
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | IQWIG-Projekt: PET für Kopf- und Halstumoren |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | Abbott, Actelion |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | Chugai, Roche, Pfizer, UCB |
| | |
| | |

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

| Name des Autors | |
|-----------------|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

| Name des Autors | |
|-----------------|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft

| Name des Autors | |
|-----------------|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

| Name des Autors | |
|------------------------------------|--|
| Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz | Wissenschaftliche Fachgesellschaft/Vizepräsident |
| Dr. med. Martin Gerken | Mitglied DNEbM e.V. |
| Prof. Dr. med. Ina Kopp | Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende) Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Sprecherin des FB Leitlinien) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied) |
| Prof. Dr. med. Klaus Krüger | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Berufsverband der Rheumatologen |
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | GRADE Working Group, siehe 8. |
| Dr. med. Monika Lelgemann | Mitglied DNEbM, Mitglied Leitlinienkommission der AWMF |
| Prof. Dr. med. Wilfried Mau | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie/ Rehabilitationswissenschaften/ Physikalische Medizin und Rehabilitation |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | DGRh, DGIM |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | DGRh |
| Dr. med. Martin Zellner | DGOOC, VSOU |

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten »Schulen«), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

| Name des Autors | |
|---------------------------------|---|
| Dr. med. Monika Lelgemann | Mitglied der DNEbM |
| Prof. Dr. med. Ina Kopp | Mitglied der Erweiterten Planungsgruppe für das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF Mitglied des Lenkungsausschusses für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF Mitglied des Lenkungsausschusses des Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats für den Bereich Sektorübergreifende Qualität im Gesundheitswesen (SQG) des AQUA-Instituts Mitglied der Querschnittsarbeitsgruppe Dokumentation im Nationalen Krebsplan Gelegentliche Tätigkeit als Begutachterin für die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) |
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | Mitglied des DNEbM; der GRADE Working Group, einer internationalen AG für Leitlinienmethodik |
| Dr. med. Martin Gerken | Mitglied des DNEbM |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | Heinrich-Heine Universität Düsseldorf |

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

| Name des Autors | |
|------------------------------------|---|
| Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz | Heinrich-Heine Universität Düsseldorf |
| Martina Blumenroth | Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V. Düsseldorf |
| Christel Flügge | Selbständige Physiotherapeutin |
| Dr. med. Martin Gerken | Hausärztl. GMP Dres. Egidi/Schelp, Bremen, früher HTA-Zentrum, Universität Bremen |
| Prof. Dr. med. Ina Kopp | AWMF |
| Prof. Dr. med. Klaus Krüger | Niedergelassener Rheumatologe |
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | Asim, Universitätsspital Basel |
| Dr. med. Monika Lelgemann | Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes der Krankenkassen, früher HTA-Zentrum Universität Bremen |
| Prof. Dr. med. Wilfried Mau | Land Sachsen-Anhalt/ Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Stiftungsprofessur für Rehabilitationsmedizin der Deutschen Rentenversicherung Bund und der Deutschen Rentenversicherung Mitteldeutschland |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | Kliniken Essen-Süd |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | Heinrich-Heine Universität Düsseldorf |
| Dr. med. Martin Zellner | Klinik Ahrensburg |

■ **Bewertung**

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitlinien-gruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

| Name des Autors | |
|------------------------------------|------|
| Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz | nein |
| Martina Blumenroth | nein |
| Christel Flügge | nein |
| Dr. med. Martin Gerken | nein |
| Helga Jäniche | nein |
| Prof. Dr. med. Ina Kopp | nein |
| Prof. Dr. med. Klaus Krüger | nein |
| Prof. Dr. med. Regina Kunz | nein |
| Dr. med. Monika Lelgemann | nein |
| Prof. Dr. med. Wilfried Mau | nein |
| Prof. Dr. med. Christof Specker | nein |
| Prof. Dr. med. Matthias Schneider | nein |
| Dr. med. Martin Zellner | nein |

Kommissionsmitglieder

Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz
(Diagnostik und Alternative Therapien)
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Allgemeinmedizin
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Martina Blumenroth
(Koordination, Patientenversion)
Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V.
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Frau Christel Flügge (Physiotherapie)
Niedergelassene Physiotherapeutin
Siebengebirgsallee 49
51147 Köln

Dr. med. Martin Gerken
(Evidenzaufbereitung, Methodik)
Humboldtstr. 131
28203 Bremen

Frau Helga Jäniche (Patientenversion)
Friedenstr. 67
85221 Dachau

Prof. Dr. med. Klaus Krüger (medikam. Therapie)
Niedergelassener Rheumatologe
Praxiszentrum
St.-Bonifatius-Straße
81541 München

Prof. Dr. med. Regina Kunz (Methodik)
Universitätsspital Basel
Hebelstr. 10
CH-4031 Basel

Dr. med. Monika Lelgemann, MSc (Methodik)
Leitung FB EbM & SEG 7
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Lützowstr. 53
45141 Essen

Prof. Dr. med. Wilfried Mau (Rehabilitation)
Direktor des Instituts für Rehabilitationsmedizin
Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
06097 Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Matthias Schneider
(Leiter und Moderator der Gruppe)
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Rheumatologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Christof Specker (Diagnostik)
Kliniken Essen-Süd
Kath. Krankenhaus St. Josef
Propsteistr. 2
45239 Essen

Dr. med. Martin Zellner (Orthopädie)
Orthopädie
Klinik Ahrensburg
Betreiber GmbH & Co. KG
Manhagener Allee 56
22926 Ahrensburg

Literatur

- [1] Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(1521-6942; 5):707-22.
- [2] Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(6):603-11.
- [3] Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Oct;48(10):1309-13.
- [4] Radovits BJ, Fransen J, Al SS, Eijbsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Mar;62(3):362-70.
- [5] Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1072-82.
- [6] Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):601-6.
- [7] Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54(1):10-3.
- [8] 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 and Rheumatism* 2002;46(2):357-65.
- [9] Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R592-R603.
- [10] van der Helm-van Mil, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58(8):2241-7.
- [11] Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1731-6.
- [12] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(1):155-63.
- [13] Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8):1199-204.
- [14] Vittecoq O, Incauragarat B, Jouen-Beades F, Legoedec J, Letourneur O, Rolland D, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004;135(1):173-80.
- [15] van der Helm-van Mil, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56(2):433-40.
- [16] Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl* 1998;53:13-9.
- [17] Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:87-90.
- [18] O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46(0004-3591; 2):283-5.
- [19] Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48(0004-3591; 7):1771-4.
- [20] Westhoff G, Edelmann E, Kekow J, Zink A. Diagnosespektrum, Behandlungsindikation und Symptombdauer von Erstzuweisungen zum Rheumatologen. *Z Rheumatol* 2010 Nov 20.
- [21] Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):34-45.
- [22] Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61(0003-4967; 4):290-7.
- [23] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 Sep;69(9):1580-8.
- [24] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
- [25] Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(1462-0324; 3):246-52.

- [26] 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(0004-3591; 2):357-65.
- [27] Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 2009 Jul;36(7):1387-90.
- [28] Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002;47(0004-3591; 2):155-65.
- [29] Ioan-Facsinay A, El-Bannoudi H, Scherer HU, van der WD, Menard HA, Lora M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis* 2010 Aug 24.
- [30] van der Linden MP, van der WD, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Aug;60(8):2232-41.
- [31] Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, Stoeken-Rijsbergen G, van d, V, Toes RE, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr;69(4):730-2.
- [32] Bang H, Egerer K, Gaudiard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Aug;56(8):2503-11.
- [33] Syversen SW, Goll GL, van der HD, Landewe R, Lie BA, Odegard S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010 Feb;69(2):345-51.
- [34] Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010 Feb;69(2):337-44.
- [35] Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjoberg O, van VR, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008 Jan;58(1):36-45.
- [36] Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008 Jun;35(6):1002-8.
- [37] Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(11):797-808.
- [38] Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010 Apr 6;152(7):456-64.
- [39] Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(1462-0324; 7):809-14.
- [40] van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4(1465-9905; 2):87-93.
- [41] Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(0003-4967; 2):196-201.
- [42] van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(0004-3591; 3):709-15.
- [43] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63(0003-4967; 9):1085-9.
- [44] Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65(0003-4967; 4):453-8.
- [45] Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(0003-4967; 12):1731-6.
- [46] Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005;64(0003-4967; 12):1744-9.
- [47] Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, 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 and Rheumatism* 2003;48(0004-3591; 10):2741-9.

- [48] Nielen MM, van SD, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(0004-3591; 2):380-6.
- [49] Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenvall G, Helgetveit K, et al. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):R146.
- [50] Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb;67(2):212-7.
- [51] Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007 Jul;26(7):1111-8.
- [52] 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(0315-162; 11):2278-87.
- [53] Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009 Mar;68(3):384-90.
- [54] Joshua F, Lassere M, Bruyn GA, Szkudlarek M, Naredo E, Schmidt WA, et al. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. *J Rheumatol* 2007;34(4):839-47.
- [55] Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Dec;22(6):1019-44.
- [56] Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H. Farbdopplersonographie bei der Untersuchung peripherer Gelenke und Sehnen. *Z Rheumatol* 2010 Mar;69(2):164-70.
- [57] Joshua F, Edmonds J, Lassere M. Power Doppler ultrasound in musculoskeletal disease: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006;36(2):99-108.
- [58] Memorandum: Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. 2008. Ref Type: Generic
- [59] van der Kooij SM, Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009;61(1):4-12.
- [60] Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single- drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(0004-3591; 4):894-8.
- [61] van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 1994 Sep;21(9):1620-5.
- [62] Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP. One year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000 Oct;27(10):2360-6.
- [63] Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002 Dec;61(12):1055-9.
- [64] Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: Results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;48(0004-3591; 1):46-53.
- [65] Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum* 2001;44(0004-3591; 5):1033-42.
- [66] Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van SD, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 Oct;60(10):924-7.
- [67] Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jan;42(1):6-13.
- [68] Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22(12):2208-13.
- [69] Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27(3):623-9.

- [70] Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JM, et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 2002;46(0004-3591; 4):899-905.
- [71] Mottonen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996 Jun;39(6):996-1005.
- [72] van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruijze AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000;59(6):468-77.
- [73] Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993 Mar;36(3):297-306.
- [74] Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.
- [75] Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002 Oct;61(10):889-94.
- [76] Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* 1996;35(0263-7103; 5):475-82.
- [77] Tijhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JM, Van Den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47(0004-3591; 5):525-31.
- [78] Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM. The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):82-5.
- [79] Helewa A, Bombardier C, Goldsmith CH, Menchions B, Smythe HA. Cost-effectiveness of inpatient and intensive outpatient treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1989;32(12):1505-14.
- [80] Lambert CM, Hurst NP, Forbes JF, Lochhead A, Macleod M, Nuki G. Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomised controlled clinical and economic evaluation. *BMJ* 1998;316(7136):965-9.
- [81] Van Den Hout WB, Tijhuis GJ, Hazes JM, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. Cost effectiveness and cost utility analysis of multidisciplinary care in patients with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of clinical nurse specialist care, inpatient team care, and day patient team care. *Ann Rheum Dis* 2003 Apr;62(4):308-15.
- [82] de Buck P, Schoones J, Allaire S, Vliet VT. Vocational rehabilitation in patients with chronic rheumatic diseases: a systematic literature review (Structured abstract). *Seminars in arthritis and rheumatism* 2002;32(3):196-203.
- [83] Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
- [84] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 146 [6], 406-415. 2007. Ref Type: Magazine Article
- [85] Kommission Bildgebende Verfahren. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007.
- [86] Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD000520.
- [87] Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001461.
- [88] Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online : Update Software) 2000;(1469-493; 2):CD001460.
- [89] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD000957.
- [90] Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD002048.
- [91] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD000959.
- [92] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD000958.
- [93] Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1469-493; 2):CD001083.
- [94] Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33(10):1449-61.
- [95] Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39(4):616-22.

- [96] Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(0140-6736; 9313):1173-7.
- [97] Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(0004-3591; 1):14-21.
- [98] van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Runday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2007;56(5):1424-32.
- [99] Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Papisavvas G, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clinical and experimental rheumatology* 2002;20(3):351-8.
- [100] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van ZD, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52(11):3381-90.
- [101] ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347(8998):347-52.
- [102] Gotzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M, Svendsen A, Beier J, Faarvang KL, et al. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25(4):194-9.
- [103] Sokka T, Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999;58(10):618-22.
- [104] Capell HA, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid arthritis: workload and outcome over 10 years. *Q J Med* 1991;79(0033-5622; 290):461-76.
- [105] van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der HD, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009 Aug;60(8):2262-71.
- [106] Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(8):892-8.
- [107] Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(1462-0324; 2):196-204.
- [108] Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1060-8.
- [109] Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58(4):220-5.
- [110] Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36(10):1082-8.
- [111] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism* 54[1], 26-37. 2006. Ref Type: Magazine Article
- [112] Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *The Journal of rheumatology* 35[2], 206-215. 2008. Ref Type: Magazine Article
- [113] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(0028-4793; 22):1586-93.
- [114] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis and Rheumatism* 46[6], 1443-1450. 2002. Ref Type: Magazine Article
- [115] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999;353(9149):259-66.
- [116] Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-50.

- [117] Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(6):655-65.
- [118] Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137(1539-3704; 9):726-33.
- [119] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2008;148(2):124-34.
- [120] Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58(1):73-81.
- [121] Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998;37(8):874-82.
- [122] Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, FÄÄrre O, HafstrÄÄm I, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61(6):511-6.
- [123] Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW, Breedveld FC, Dijkmans BA. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37(0004-3591; 5):637-43.
- [124] Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, et al. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(9):992-1002.
- [125] van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-8.
- [126] Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE, Jr., et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *The American Journal of Managed Care* 8[3], 231-240. 2002. Ref Type: Magazine Article
- [127] Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, ChÄÄriÄÄ-LigniÄÄre EL, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2005;25(1):15-22.
- [128] Gerards AH, LandewÄÄ RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei ThÄÄ HS, Laan RF, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62(4):291-6.
- [129] Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1545-9.
- [130] Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular beta-methasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54(5):1401-9.
- [131] Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(0004-3591; 8):1809-19.
- [132] Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008;59(10):1467-74.
- [133] Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009.
- [134] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 50[11], 3432-3443. 2004. Ref Type: Magazine Article
- [135] Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 54[3], 716-722. 2006. Ref Type: Magazine Article
- [136] Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis and Rheumatism* 56[12], 3919-3927. 2007. Ref Type: Magazine Article

- [137] Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82.
- [138] Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2009.
- [139] van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374(9688):459-66.
- [140] Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009.
- [141] Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1105-12.
- [142] Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009;(4)(4):CD007848.
- [143] Miranda JM, varez-Nemegyei J, Saavedra MA, TerÄjn L, GalvÄjn-Villegas F, GarcÄa-Figueroa J, et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Archives of medical research* 2004;35(1):36-42.
- [144] Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):413-9.
- [145] Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 50[4], 1107-1116. 2004. Ref Type: Magazine Article
- [146] Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 63[2], 149-155. 2004. Ref Type: Magazine Article
- [147] Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 52[1], 27-35. 2005. Ref Type: Magazine Article
- [148] van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2009;61(1):4-12.
- [149] van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008.
- [150] Boers M, Verhoeven AC, Markkuse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350(0140-6736; 9074):309-18.
- [151] Möttönen 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(9164):1568-73.
- [152] Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(2):235-41.
- [153] Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(5):1310-7.
- [154] Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(5):656-63.
- [155] Hider SL, Silman AJ, Bunn D, Manning S, Symmons DP, Lunt M. Comparing the long term clinical outcome between methotrexate and sulfasalazine prescribed as the first DMARD in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006.
- [156] Le Loet X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De BM, Fautrel B, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):45-50.

- [157] Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1117-25.
- [158] van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44(0004-3591; 7):1515-24.
- [159] Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;25(1):36-43.
- [160] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;295(19):2275-85.
- [161] Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von HU, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52(11):3403-12.
- [162] Beuparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29(3):148-58.
- [163] Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999;26(8):1705-14.
- [164] Baecklund E, Ekblom A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317(7152):180-1.
- [165] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54(3):692-701.
- [166] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-85.
- [167] Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009 Nov;60(11):3180-9.
- [168] Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007 Sep;56(9):2896-904.
- [169] Lopez-Olivo MA, Kallen MA, Ortiz Z, Skidmore B, Suarez-Almazor ME. Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2008 Nov 15;59(11):1625-38.
- [170] Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(1):6-12.
- [171] Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;316(0959-8138; 7134):811-8.
- [172] Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004;(3)(3):CD000189.
- [173] van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo- controlled trial. *British journal of rheumatology* 1995;34(0263-7103; 4):347-51.
- [174] van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136(0003-4819; 1):1-12.
- [175] Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007;(1)(1):CD006356.
- [176] Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MI. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984;1(8381):812-6.
- [177] Kirwan JR, Reeback JS. Stanford Health Assessment Questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):206-9.
- [178] Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(3):142-6.
- [179] Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol* 1998;37(9):930-6.
- [180] 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(0004-3591; 2):347-56.

- [181] McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994;21(7):1207-13.
- [182] Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *The American Journal of Medicine* 1997;103(0002-9343; 6):315-95.
- [183] Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96(2):115-23.
- [184] Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, Benamou P, Attuail G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France). *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(1462-0324; 12): 1272-4.
- [185] Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000;59(0003-4967; 3):233-5.
- [186] Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *British journal of rheumatology* 1994;33(0263-7103; 5):464-8.
- [187] Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006;(1)(1):CD002824.
- [188] Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324(24):1716-25.
- [189] Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37(1):1-9.
- [190] Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003;63(0012-6667; 6):525-34.
- [191] Fries JF, Spitz PW, Williams CA, Bloch DA, Singh G, Hubert HB. A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):121-30.
- [192] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-99.
- [193] Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2005; 330(7504):1370.
- [194] Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363(9423):1751-6.
- [195] McGettigan P, Han P, Jones L, Whitaker D, Henry D. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and congestive heart failure: differences between new and recurrent cases. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(6):927-34.
- [196] Krum H, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(6):542-50.
- [197] Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40(0091-2700; 2):124-32.
- [198] Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De L, I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40(0091-2700; 10):1109-20.
- [199] Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, MacKenzie JF. Endoscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337(8740):520.
- [200] Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2002;(4)(4):CD002296.
- [201] Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):818-28, 828.
- [202] Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online : Update Software)* 2002;(1469-493; 4):CD003831.
- [203] Hur C, Chan AT, Tramontano AC, Gazelle GS. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother* 2006;40(6):1052-63.
- [204] Fischbach W, Malfetherheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcus-krankheit. *Dtsch Arztebl Int* 2009 Dec;106(49):801-8.
- [205] Levy L, Fautrel B, Barnette T, Schaeverbeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):673-9.
- [206] Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 2006;8(5):R153.

- [207] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2006;332(7553):1302-8.
- [208] Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(7):762-72.
- [209] Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1296-304.
- [210] Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *J Clin Pharm Ther* 2006;31(6):565-76.
- [211] Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002;25(0114-5916; 7):537-44.
- [212] LeLorier J, Bombardier C, Burgess E, Moist L, Wright N, Cartier P, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002;18(0828-282; 12):1301-8.
- [213] Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133(1):1-9.
- [214] Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R644-R665.
- [215] Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):489-98.
- [216] Huskisson EC. Simple analgesics for arthritis. *Br Med J* 1974;4(5938):196-200.
- [217] Hardin JG, Kirk KA. Comparative effectiveness of five analgesics for the pain of rheumatoid synovitis. *J Rheumatol* 1979;6(4):405-12.
- [218] Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(2):117-22.
- [219] Wienecke T, Gotsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004;(1)(1):CD003789.
- [220] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-94.
- [221] Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Steinkopff Verlag; 2007.
- [222] Bell MJ, Lineker SC, Wilkins AL, Goldsmith CH, Badley EM. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(0315-162; 2): 231-7.
- [223] Mayoux Benhamou MA. Reconditioning in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50(6):382-81.
- [224] Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):239-48.
- [225] Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006;56(6):617-35.
- [226] Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Hand Ther* 2004;17(2):174-80.
- [227] Eversden L, Maggs F, Nightingale P, Jobanputra P. A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:23.
- [228] Bulthuis Y, Drossaers-Bakker KW, Taal E, Rasker J, Oostveen J, van't Pad BP, et al. Arthritis patients show long-term benefits from 3 weeks intensive exercise training directly following hospital discharge. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Nov;46(11):1712-7.
- [229] Bulthuis Y, Mohammad S, Braakman-Jansen LM, Drossaers-Bakker KW, van de Laar MA. Cost-effectiveness of intensive exercise therapy directly following hospital discharge in patients with arthritis: results of a randomized controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008 Feb 15;59(2):247-54.
- [230] Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B, Embretson SE, Cagle PE, Loudon JK, et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Aug 15;57(6):943-52.
- [231] Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav* 2008 May 23;94(2):270-5.
- [232] Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008 Jan;75(1):11-7.
- [233] de Jong Z, Munneke M, Zwiderman AH, Kroon HM, Jansen A, Ronday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Sep;48(9):2415-24.

- [234] van den Berg MH, Runday HK, Peeters AJ, le CS, van der Giesen FJ, Breedveld FC, et al. Using internet technology to deliver a home-based physical activity intervention for patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Dec 15;55(6):935-45.
- [235] Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;(4)(4):CD000518.
- [236] Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Knipschild PG. Taking baths: the efficacy of balneotherapy in patients with arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 1997;24(0315-162; 10):1964-71.
- [237] Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1469-493; 2):CD002826.
- [238] Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH, Leirisalo-Repo M. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006 May;24(3):295-301.
- [239] Brosseau L, Robinson V, Wells G, deBie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005;(4)(4):CD002049.
- [240] Brosseau LU, Pelland LU, Casimiro LY, Robinson VI, Tugwell PE, Wells GE. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1469-493; 2):CD003687.
- [241] Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1469-493; 3):CD003787.
- [242] Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Leemrijse CJ, Van Den Ende CH. Evidence of the efficacy of occupational therapy in different conditions: an overview of systematic reviews. *Clin Rehabil* 2005;19(3):247-54.
- [243] Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, Van Kuyk MA, Van Den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Rheum* 2002;47(0004-3591; 6):672-85.
- [244] Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;(1)(1):CD004018.
- [245] Muggli E. Splints/orthotics for upper extremities in adult rheumatoid arthritis. 2002;26.
- [246] Clark H, Rome K, Plant M, O'Hare K, Gray J. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2):139-45.
- [247] Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis and Rheumatism* 2005;53(4):593-602.
- [248] Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008;(3)(3):CD006801.
- [249] Astin JA, Beckner W, Soeken K, Hochberg MC, Berman B. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and Rheumatism* 2002;47(3):291-302.
- [250] Dixon K, Keefe F, Scipio C, Perri L, Abernethy A. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis (Structured abstract). *Health Psychology* 2007;26(3):241-50.
- [251] Savelkoul M, de Witte L, Post M. Stimulating active coping in patients with rheumatic diseases: a systematic review of controlled group intervention studies. *Patient Educ Couns* 2003;50(2):133-43.
- [252] Evers AW, Kraaijmaat FW, van Riel PL, de Jong AJ. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain* 2002 Nov;100(1-2):141-53.
- [253] Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Allard S. Long-term efficacy of a cognitive behavioural treatment from a randomized controlled trial for patients recently diagnosed with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Mar;42(3):435-41.
- [254] Sharpe L, Allard S, Sensky T. Five-year followup of a cognitive-behavioral intervention for patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: effects on health care utilization. *Arthritis Rheum* 2008 Mar 15;59(3):311-6.
- [255] Niedermann K, Fransen J, Knols R, Uebelhart D. Gap between short- and long-term effects of patient education in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Arthritis and Rheumatism* 2004;51(3):388-98.
- [256] Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;(2)(2):CD003688.
- [257] Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis and Rheumatism* 2008;59(9):1249-56.
- [258] Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(12):1747-53.
- [259] Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;(3)(3):CD004377.
- [260] Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(11):1648-51.

- [261] Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004;(3)(3):CD004849.
- [262] Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34(5):705-13.
- [263] Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, Jorgens K, Ammer K. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases – review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatol Int* 2005;25(3):205-10.
- [264] Setty AR, Sigal LH. Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34(6):773-84.
- [265] Weiner DK, Ernst E. Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2004;20(4):244-55.
- [266] Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopathy and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000 Feb;26(1):117-23, x.
- [267] Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009.
- [268] Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PloS one* 2007;2(12):e1350.
- [269] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- [270] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2008.
- [271] Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330(7482):68.
- [272] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas B, et al. *Comparative Effectiveness of Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in Adults*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
- [273] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(0140-6736; 9194):1932-9.
- [274] Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Pellerito R, Cagnoli M, Prudente P, et al. Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;47(1):59-66.
- [275] Verstappen SM, bada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64(1):38-43.
- [276] Martire ML. The “relative” efficacy of involving family in psychosocial interventions for chronic illness: are there added benefits to patients and family members? (Structured abstract). *Families, Systems, & Health* 2005;23(3):312-28.
- [277] WCB Evidence Based Practice G. Hydrotherapy: review on the effectiveness of its application in physiotherapy and occupational therapy. 2004;21.
- [278] Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal Care* 2004;2(3):135-51.
- [279] Itoh K, Kitakoji H. Acupuncture for chronic pain in Japan: a review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007;4(4):431-8.
- [280] Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Kong JC, Ernst E. Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain: a review. *J Pain* 2008;9(4):289-97.
- [281] Lee JD, Park HJ, Chae Y, Lim S. An Overview of Bee Venom Acupuncture in the Treatment of Arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2(1):79-84.