

Interdisziplinäre Leitlinie

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

M. Schneider^{1,12}, G. Baseler², O. Funken^{3,13}, S. Heberger^{3,14}, U. Kiltz^{1,15}, P. Klose^{4,5,16}, K. Krüger^{1,17}, J. Langhorst^{4,5,18}, W. Mau^{1,6,7,19}, R. Oltman^{8,20}, B. Richter²¹, S. Seitz^{9,22}, P. Sewerin^{1,12}, R. Tholen¹⁰, C. Weseloh¹, M. Witthöft^{11,23}, C. Specker^{1,24}

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin, Deutschland
2. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, Deutschland
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Berlin, Deutschland
4. Gesellschaft für Phytotherapie, Bergisch Gladbach, Deutschland
5. Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Essen, Deutschland
6. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Bielefeld, Deutschland
7. Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Dresden, Deutschland
8. Deutscher Verband der Ergotherapeuten, Karlsbad-Ittersbach, Deutschland
9. Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, Hamburg, Deutschland
10. Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V., Köln, Deutschland
11. Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Berlin, Deutschland
12. Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
13. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Rheinbach, Deutschland
14. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Weyarn, Deutschland
15. Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
16. Naturheilkunde und Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus, Essen, Deutschland
17. Rheumatologisches Praxiszentrum, München, Deutschland
18. Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Bamberg, Deutschland
19. Institut für Rehabilitationsmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland
20. Hochschule für Gesundheit, University of Applied Sciences, Department für Angewandte Gesundheitswissenschaften, Department of Applied Health Sciences, Bochum, Deutschland

21. Institut für Allgemeinmedizin, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
22. Klinik für Orthopädie, Klinikum Hochsauerland, Marienhospital, Arnsberg, Deutschland
23. Psychologisches Institut, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
24. Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, KEM-Kliniken Essen-Mitte, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Essen, Deutschland

4. überarbeitete und erweiterte Auflage

[https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-\(federfuehrend\).html](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-(federfuehrend).html)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	8
Redaktionelle Anmerkungen	9
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Prognose.....	1
1.3 Begründung der Leitlinie	2
1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie	2
2 Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis	4
2.1 Einleitung	4
2.2 Anamnese.....	4
2.3 Klinischer Befund	5
2.4 Technische Untersuchungen.....	6
2.4.1 Laboruntersuchungen	6
2.4.2 Bildgebende Verfahren.....	7
2.5 Empfohlene Diagnostik	8
2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen	8
2.5.2 Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA.....	9
2.5.3 Prädiktionsmodell für eine frühe RA	10
2.5.4 Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79).....	11
2.6 Diagnostischer Algorithmus.....	12
3 Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis	13
3.1 Zielsetzung.....	13
3.2 Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis	13
3.2.1 Anamnese.....	14

3.2.2	Ergänzende Diagnostik	14
3.3	Überweisungskriterien in eine rheumatologische Mitversorgung	15
3.4	Überbrückende Therapie.....	15
3.5	Koordinierte Versorgung von RA-Patienten.....	15
4	Prinzipien der Therapie.....	17
4.1	Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung	17
4.2	Früher Therapiebeginn.....	18
4.3	Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation	19
4.4	Dokumentation	20
4.5	Treat-to-Target.....	21
4.6	Komorbiditäten.....	23
5	Medikamentöse Therapie.....	24
5.1	Antirheumatika – DMARDs.....	24
5.1.1	DMARD–Monotherapie	27
5.1.2	DMARD-Kombinationstherapie	27
5.1.3	DMARD-Therapiestrategien	28
5.1.4	Wahl des ersten DMARD	29
5.1.5	Therapiesicherheit.....	29
5.2	Glucocorticoide (GC).....	31
5.2.1	Beeinflussung der Funktion.....	32
5.2.2	Radiologische Progression.....	32
5.2.3	Unerwünschte Wirkungen	32
5.2.4	Intraartikuläre Therapie	33
5.3	Symptomatische analgetische Therapie	34
5.3.1	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	34

5.3.2	Nicht-Opioide	34
5.3.3	Opioidanalgetika	34
6	Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung	36
6.1	Physiotherapie	36
6.1.1	Bewegungstherapie und Sporttherapie	36
6.1.2	Physikalische Therapie	37
6.2	Sport und körperliche Aktivität.....	38
6.3	Ergotherapie	38
6.4	Orthopädische Schuhversorgung.....	39
6.5	Psychologische Interventionen.....	39
7	Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis	41
7.1	Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Diäten, Mind-Body-Medizin.....	41
7.2	Nahrungsergänzungen.....	42
8	Patientenleitlinie.....	43
8.1	Was bedeutet die Erkrankung für mich?.....	43
8.2	Was verbirgt sich hinter einer RA?	43
8.2.1	Das Gelenk	44
8.2.2	Auslöser der RA.....	44
8.2.3	Folgen einer unbehandelten RA.....	44
8.2.4	Ziel der Therapie	45
8.2.5	So früh wie möglich zum Rheumatologen	45
8.2.6	Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognose)	45
8.3	Was kann mein Arzt für mich tun?.....	45
8.3.1	Körperliche Untersuchung durch den Rheumatologen	45
8.3.2	Labor.....	46

8.3.3	Bildgebung	46
8.4	Prinzipien der Therapie	47
8.4.1	Medikamentöse Therapie	47
8.4.2	Die Wahl des passenden Medikaments	49
8.4.3	Nicht-Medikamentöse Therapie	50
8.5	Dokumentation der Krankheitsaktivität	52
8.6	Rheumatologischer Akutfall	52
8.7	Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen	52
9	Anhang.....	54
9.1	ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010	54
9.2	Health Assessment Questionnaire (HAQ): Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	56
9.3	Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH.....	60
9.4	Klinische Aktivitätsscores	62
9.4.1	Disease Activity Score 28 (DAS28) (345).....	62
9.4.2	Simple Disease Activity Index (SDAI) (346).....	62
9.4.3	Clinical Disease Activity Index (CDAI) (347).....	62
9.5	ACR /EULAR Definitionen einer Remission der rheumatoiden Arthritis in klinischen Studien (126).....	64
9.5.1	Boolesche Definition:.....	64
9.5.2	Indexbasierte Definition:.....	64
9.6	Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie.....	65
9.6.1	ACR-Response-Kriterien.....	65
9.6.2	EULAR-Response-Kriterien.....	65
9.6.3	Radiologische Progression.....	66
9.7	Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)	66
9.8	Abkürzungsverzeichnis	66

9.9	Glossar.....	69
9.10	Kommissionsmitglieder	73
9.11	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte	75
10	Literatur.....	84

Vorwort

Die frühzeitige Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) ist von zentraler Bedeutung für den gesamten weiteren Krankheitsverlauf.

Das Ziel der Leitlinie ist, die Versorgung der Patienten mit früher RA kontinuierlich zu optimieren: in Deutschland sollen alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten. Wegen der sehr großen Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose ist ein Behandlungspfad für die Erkennung der Erkrankung in diese Leitlinie integriert. Evidenz-basierte Empfehlungen für die Behandlung sind in dieser 4. überarbeiteten und erweiterten Leitlinie zusammenfassend dargestellt.

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Versorgung der RA Beteiligten, insbesondere auch an alle primär versorgenden Ärzte, denen eine große Bedeutung und Verantwortung in der Früherkennung zukommt.

Die zugrundeliegenden Suchstrategien, Ein-Ausschluss-Kriterien und Studienüberblick mit Qualitätsbewertung und Evidenztabelle finden sich im Anhang.

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 mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und/oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko zugrunde.
- Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensusgruppe.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) beträgt nach nationalen und internationalen Studien zwischen 0,3 und 1,0% – je nach Datengrundlage und Falldefinition (1, 2). Angaben zur Inzidenz sind unsicherer, da unterschiedliche Latenzen zwischen Symptombeginn, Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, Diagnosestellung und Therapie einer RA bestehen, und so zu unterschiedlichen Angaben über das Vorliegen einer RA führen. Allgemein wird die Inzidenz der RA in Bevölkerungsstudien mit 0,1-0,5‰ der Erwachsenen angegeben (1), nach einer systematischen Literaturrecherche aus 2010 liegt die Zahl der Neuerkrankungen in Nordamerika und Nordeuropa zwischen 20 und 50 je 100.000 Personen pro Jahr (3). Der Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen ist bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65 und 75, wobei Frauen etwa dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (1, 2). Neben höherem Alter und weiblichem Geschlecht sind genetische Merkmale, Rauchen und Übergewicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine RA verbunden (4-6). Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis, welche in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eher abgenommen hatte, in den letzten beiden Dekaden wieder leicht zugenommen hat, was zusätzlich zur demographischen Entwicklung zu einer Zunahme der Prävalenz führt (5, 7, 8).

1.2 Prognose

Die der RA zugrundeliegende Gelenkentzündung führt nicht nur zu schmerzhaften und geschwollenen Gelenken und Funktionseinschränkungen, sondern unzureichend behandelt zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung. Diese Entzündung beeinflusst entscheidend die Prognose, sowohl hinsichtlich des Erhalts körperlicher Funktionen als auch hinsichtlich Komorbiditäten und Mortalität (9).

In den ersten zehn Jahren der Erkrankung erleiden etwa die Hälfte aller Patienten schwere Einschränkungen ihrer Funktionsfähigkeit (10), was durch die Anwendung veränderter Therapiekonzepte deutlich minimiert werden kann (11). Zwar scheint der Schweregrad der Erkrankung insgesamt abgenommen zu haben (12), dennoch besteht weiter eine erhöhte Mortalität (13-15). Auch der Verlust sozialer und finanzieller Selbständigkeit stellt für RA-Patienten ein großes Problem dar.

Eine individuelle Prognoseabschätzung ist zu Beginn der Erkrankung nur begrenzt möglich. Für eine adäquate Behandlung gilt es, insbesondere bei undifferenzierter Arthritis und früher RA selbstlimitierende von persistierenden und milde von schweren Verläufen zu unterscheiden (siehe Kap. 2). Etwa die Hälfte der Patienten mit noch undifferenzierter Arthritis und 2/3 aller Patienten mit einer frühen RA entwickeln im Verlauf von fünf Jahren eine wesentliche Funktionseinschränkung (16-18), die übrigen Patienten haben einen milden Verlauf(19).

Prognostisch ungünstige Faktoren für eine RA sind (9, 20-32):

- 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
- positiver Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
- bereits eingetretene knöcherne Destruktion (Erosionen, Knochenödem)
- verzögerter Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARDs)

1.3 Begründung der Leitlinie

Trotz geringer Inzidenz hat die RA auf Grund der Schwere der Erkrankung und des chronischen Verlaufes eine erhebliche Bedeutung für jeden Betroffenen und die Gesellschaft. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität durch den frühzeitigen Beginn einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen entscheidend für die weitere Prognose ist (9, 33-35).

Um dieses sogenannte „window of opportunity“ zu nutzen, soll bei Vorliegen einer RA innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Symptome eine krankheitsmodifizierende (DMARD) Therapie begonnen werden (9, 36, 37). Damit dieses Ziel möglichst viele Betroffene erreichen, wird eine koordinierte interdisziplinäre Versorgung benötigt, in der möglichst frühzeitig die ersten Krankheitssignale richtig gedeutet werden, unverzüglich die Indikation für eine krankheitsmodifizierende Therapie geprüft wird und die Betroffenen zeitnah zum Rheumatologen überwiesen werden.

1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie

Das Ziel dieser Leitlinie ist, dass in Deutschland alle von einer RA Betroffenen innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten und damit eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer krankheitsmodifizierenden und bei Bedarf multidisziplinären Therapie.

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an alle primär versorgenden Ärzte und auch an alle weiteren an einer koordinierten, problemorientierten Versorgung von Rheumapatienten beteiligten Fachgruppen. Neben den Rheumatologen gehören hierzu u. a. Orthopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen sowie Kranken- und Rentenversicherungen.

Damit diese Ziele der Leitlinie erreicht werden, sollen die Beteiligten optimale Organisationsabläufe vorhalten, z. B. für eine schnelle Übernahme von Patienten, die mit dem Verdacht auf eine RA zugewiesen werden. Darüber hinaus will 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 zunehmend entscheidend zum Erfolg seiner Behandlung beitragen kann, enthält auch die beigefügte Patienteninformation die in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

2 Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis

2.1 Einleitung

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems gehören zu den häufigsten und kostenträchtigsten Leiden in Deutschland und geben häufig Anlass einen Arzt aufzusuchen (Robert Koch-Institut). Muskuloskelettale Beschwerden können vielfältige, auch nicht rheumatologische Ursachen haben. Richtungsweisend für die Diagnose 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 für diese Differenzierung sind eine sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung. Weitere diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung dienen dann zielgerichtet der Bestätigung der Diagnose, deren Ausschluss oder der Abklärung von Differenzialdiagnosen (9).

Nach Feststellung einer Arthritis ist es wichtig (9),

- die zugrundeliegende Erkrankung zu differenzieren (z. B. RA, Spondyloarthritis, Psoriasisarthritis, Kollagenosen und Vaskulitiden) und
- das Risiko für eine persistierende oder erosive Arthritis einzuschätzen,
- um darauf aufbauend eine optimale therapeutische Strategie zu entwickeln.

Während eine etablierte RA recht einfach zu diagnostizieren ist, kann sich diese Erkrankung in frühen Phasen noch diskret, atypisch oder nur vorübergehend symptomatisch zeigen (9). Studien, welche Prädiktoren für den Übergang einer frühen, undifferenzierten Arthritis (UA, undifferentiated arthritis) 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 (9, 38).

Die Klassifikationskriterien von ACR (American College for Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) von 2010 (39) [Anhang 9.1], basieren auf diesen Risikofaktoren. Sie erleichtern auch die frühe Diagnose einer RA (40) und damit die frühe Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie und somit die Verhinderung irreversibler Krankheitsfolgen.

2.2 Anamnese

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

Bestehen die Symptome einer Arthritis (Gelenkschwellung) mindestens sechs Wochen, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer frühen RA und bei einer Persistenz von mehr als drei bis sechs Monaten ist eine RA wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlich-

rheumatischen Erkrankungen vorliegen (38). Typisch für die etablierte RA ist das polytope (mindestens drei Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster (41), das mit zunehmender Zahl befallener Gelenke wahrscheinlicher wird (39).

Die Wahrscheinlichkeit, eine RA zu entwickeln, steigt mit der Zahl der betroffenen Gelenke und deren Verteilung auf die vier Extremitäten sowie der Dauer der Morgensteifigkeit über 30 Minuten (28-30), die über Tag – auch nach Ruhephasen – nicht wieder eintritt (im Gegensatz zur rezidivierenden Gelenksteife und den wiederkehrenden Anlaufschmerzen nach kurzen Ruhephasen bei der Arthrose). Eine Arthritis bereitet typischerweise auch in Ruhe Beschwerden, bei der Arthrose sind diese vorwiegend belastungs- und bewegungsabhängig.

Auch in der Frühphase der Erkrankung können mittlere und große Gelenke betroffen sein. Gelenkveränderungen der Fingerendgelenke, Daumensattelgelenke und Großzehengrundgelenke sind meist arthrotisch bedingt, weshalb diese Gelenke bei der Beurteilung nach den neuen Klassifikationskriterien der RA ausdrücklich nicht berücksichtigt werden (39) [Anhang 9.1].

2.3 Klinischer Befund

Die **klinische Untersuchung** ist die Methode der Wahl zum Nachweis einer Arthritis, obwohl bildgebende Verfahren zum Nachweis einer Synovitis sensitiver sein können (9). 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.

Eine Gelenkschwellung unklarer Genese stellt eine Indikation zur Ganzkörperuntersuchung dar	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------



Die **Gelenkentzündung** (Arthritis) zeigt sich als Schwellung, meist begleitet von Schmerzen bei Druck bzw. Prüfung der maximalen Beweglichkeit. Prädilektionsgelenke der RA sind die Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie die Zehengrundgelenke (außer MTP I, CMC I & DIPs). Die Gelenkschwellung ist als 'prallelastische' Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovialitis) bedingt ist (9). Auch auf weitere Entzündungszeichen wie Rötung und Überwärmung ist 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 einer "aktivierten" Arthrose entstehen durch Überbeanspruchung der Gelenke (z. B. bei Gonarthrose nach langem Gehen) auch „Reizergüsse“, die sich bei Schonung innerhalb weniger Tage wieder resorbieren. Die Ergussbildung bei der Arthritis ist hingegen weitgehend unabhängig von der Belastung.

Wenn bei einer Arthritis keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sollten Risikofaktoren für eine persistierende und/oder erosive Erkrankung, einschließlich der Anzahl der geschwollenen Gelenke, Akut-Phase-Parameter, Rheumafaktor (RF), anti-citrullinierte Peptid-Antikörper (ACPA) und bildgebende Befunde für die Entscheidung zum weiteren Vorgehen herangezogen werden (Kap. 2.4 und 2.5; (9, 39)).

2.4 Technische Untersuchungen

Nach den Klassifikationskriterien von 2010 (39) reicht zwar der alleinige Nachweis von RA-typischen Knochenerosionen in ≥ 3 Gelenken für die Klassifikation als RA aus (42). Da sich Erosionen aber noch nicht im frühen Stadium einer RA nachweisen lassen, werden für die Sicherung der klinischen Diagnose oder Verdachtsdiagnose die Ergebnisse verschiedener technischer Untersuchungen herangezogen (9).

2.4.1 Laboruntersuchungen

Patienten mit einer aktiven RA weisen meist **unspezifische serologische Entzündungszeichen** (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG; C-reaktives Protein, CRP) auf, die dann auch gut die Krankheitsaktivität widerspiegeln (43). 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 (10), schließt sie aber, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, auch nicht aus. In einer Querschnittsuntersuchung (an 1.892 RA-Patienten aus Europa und 738 aus den USA) hatten bis zu 33% zu Beginn ihrer Erkrankung keine serologischen Entzündungszeichen (43). Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung von BSG und 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 (CCP) und auf IgM-Rheumafaktoren (RF)

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 RF für eine RA liegt im ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)-Testverfahren bei ca. 80%, die Sensitivität bei ca. 70% (44).

Als **Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)** werden Antikörper gegen cyclisches Citrullin (CCP), mutiertes (MCV) und nicht mutiertes citrulliniertes (Sa) Vimentin sowie gegen citrulliniertes Fibrinogen zusammengefasst, die auch eine weitgehende Kreuzreaktivität aufweisen (45). 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). Dass andere ACPA eine über die der CCP-Ak hinausgehende diagnostische oder prognostische Bedeutung haben, konnte nicht belegt werden (46-53).

CCP-Ak sind für die Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (62-76%) wie der RF (64-86%), sie sind aber mit über 95% deutlich spezifischer als der (IgM-) Rheumafaktor (84-90%) (24, 49, 54-63).

Der Nachweis von CCP-Ak kann der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen (64, 65) und hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. Die Angaben zur Odds-Ratio (OR) für den Nachweis von CCP-Ak schwanken je nach untersuchtem Kollektiv (sehr frühe, frühe, undifferenzierte Arthritis) und der Höhe der CCP-Ak zwischen 64 und 8 gegenüber 29 bis 5,6 für den Rheumafaktor (10, 27, 58, 63, 66). Die positive Likelihood-Ratio für die Entwicklung einer RA lag in zwei Metaanalysen (54, 55) zwischen 21 und 13 für CCP-Ak gegenüber 5 bis 3 für den Rheumafaktor. In einer großen schwedischen epidemiologischen Untersuchung wiesen 350 von 12.590

Individuen einen positiven anti-CCP-2-Test auf. Von diesen lag bei 103 eine RA vor, wobei von den verbliebenen 247 ACPA-positiven Individuen weitere 21 (8,5%) in den folgenden drei Jahren eine RA entwickelten. Der positive prädiktive Wert lag für CCP-2-Ak bei 29% für eine bereits manifeste RA, der negative prädiktive Wert (kein Vorliegen einer RA bei negativen CCP-2-Ak) bei 99,6%. Die entsprechenden Werte für hochpositive CCP-2-Ak betragen 48% und 99,5% (58).

CCP-Ak sind bei früher RA auch ein Indikator für einen schwereren, insbesondere erosiv-destruierenden Verlauf (32, 34, 35, 54, 67) sowie für eine höhere serologische Entzündungsaktivität (58).

Eine Änderung des CCP-Ak-Status ist bei etablierter Erkrankung selten. Die Titerhöhe der CCP-Ak eignet sich nicht als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung der RA (61, 68, 69).

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

2.4.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung, insbesondere die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße (mit einer zweiten Ebene), ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik bei RA. Das Vorliegen typischer erosiver Gelenkveränderungen an Prädilektionsgelenken (s. Erläuterung zu Tabelle 1) ist schon alleine beweisend für eine RA (39), aber kein Zeichen der frühen Phase (ERA). Auch eine aggressiv erosiv verlaufende RA führt erst nach durchschnittlich 6-24 Monate zur Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen (69, 70). Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer ERA keinesfalls aus. Bei einer Beschwerdedauer von im Mittel acht Wochen haben lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen (70).

Andere Methoden der Bildgebung wie die Gelenksonographie (einschließlich Power-Doppler (PWD)) und die Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen sowie die bessere Darstellung von Knochenstoffwechselveränderungen (MRT, ggf. auch Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT) (71-73). Der Nachweis einer vermehrten Vaskularisierung in der proliferierten Gelenkschleimhaut in der PWD-Sonographie und der Nachweis eines gelenknahen Knochenmarködems in der MRT gelten als früheste Zeichen noch reversibler struktureller Veränderungen der RA (74, 75).

Die MRT und die Gelenksonographie können heute die klinische Untersuchung bei der Suche nach einer Arthritis unterstützen, wobei in der MRT aufgrund ihrer hohen Sensitivität auch bei Gesunden vergleichsweise hohe Raten an Auffälligkeiten erkannt werden. Die MRT sollte deshalb von geschulten Experten bewertet werden (9). Sowohl der klinische als auch der sonographische Nachweis einer Synovialitis korreliert bei der frühen RA mit der Entwicklung struktureller Schäden, deren Odds-Ratio (OR) für die klinische Untersuchung 2,01, für die Ultraschalluntersuchung 1,61 und für die Ultraschalluntersuchung mit Power-Doppler 1,75 beträgt (76). Gleiches gilt für die MRT; das Ausmaß der Synovialitis und des Knochenmarködems in einem standardisierten Auswertalgorithmus (Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS, (77)) sind unabhängige Prädiktoren für radiologische Progression in konventionellen Röntgenbildern nach 24 Wochen (78). Die Szintigraphie ist aufgrund ihrer geringen Spezifität in der Routinediagnostik nur noch in Ausnahmefällen empfohlen.

2.5 Empfohlene Diagnostik

2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Tabelle 1: Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Anamnese:	Körperliche Untersuchung:
Schmerz <ul style="list-style-type: none">– (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?) Gelenksteife <ul style="list-style-type: none">– insbes. Morgensteife ≥ 60 Min Allgemeines Krankheitsgefühl <ul style="list-style-type: none">– bis hin zu subfebrilen Temperaturen	Gelenkschwellung (ohne sonstige Ursache wie z. B. Trauma, Gicht) <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 <ul style="list-style-type: none">– z. B. Hautveränderungen (z. B. Psoriasis), Augenentzündung (z. B. Skleritis, Vaskulitis, Rheumaknoten)

Klinisch richtungsweisende Befunde für die Verdachtsdiagnose RA:

- Gelenkschwellungen ohne andere Ursache seit mindestens sechs Wochen,
- polyartikuläres (symmetrisches) Verteilungsmuster und
- Morgensteife von mindestens > 60 Minuten.

2.5.2 Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA

Tabelle 2: Laboruntersuchungen

Blutsenkung (BSG)	häufig erhöht bei (unbehandelter) RA, 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), 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) auch bei Normalpersonen nachweisbar
Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (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. systemischer Lupus erythematodes, SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen
Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA)	differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis)
HLA-B27	differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritiden
Harnsäure / Gelenkpunktat	Abgrenzung zur polyarthrikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)

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

Bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis sollen BSG, CRP, und ACPA/Rheumafaktor bestimmt werden.

↑↑

Tabelle 3: Bildgebung

Röntgen	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovolare Aufnahmen (ggf. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung.
Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. Im Powerdoppler Nachweis einer vermehrten Vaskularisation der Synovialis. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes.
MRT	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln.

2.5.3 Prädiktionsmodell für eine frühe RA

Klinische Symptome		Serologie		
<ul style="list-style-type: none"> – Synovitiden in mehr als zwei 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 zwei Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (30). 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.

2.5.4 Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79)

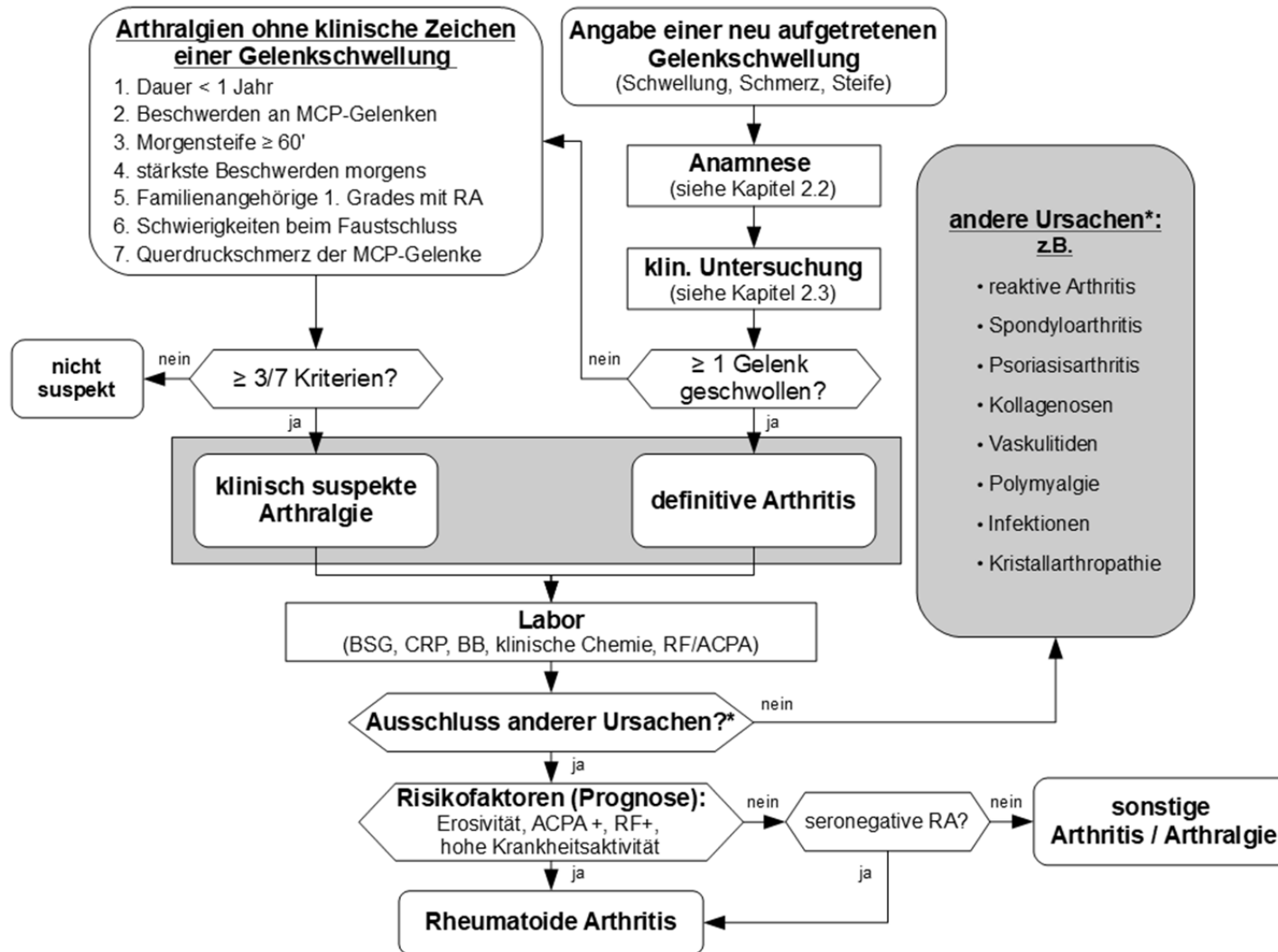
Für Arthralgien ohne klinische Zeichen einer Arthritis wurden objektivierbare Kriterien entwickelt, die es Rheumatologen ermöglichen, das Kollektiv frühzeitig zu identifizieren, bei dem anhand von sieben Kriterien ein deutlich erhöhtes Risiko detektierbar ist, eine chronische Arthritis (Synovitis) bzw. eine manifeste RA mit Gelenkdestruktion zu entwickeln. Dies wird unter dem Begriff der „clinically suspect arthralgia“ (CSA) subsummiert. Die CSA ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein Komplex aus Symptomen und Zeichen.

Kriterien der CSA

- Dauer der Symptome unter einem Jahr
- Beschwerden an den MCP-Gelenken
- Morgensteifigkeit \geq 60 Minuten
- stärkste Beschwerden in den Morgenstunden
- Familienangehörige 1. Grades mit RA
- Schwierigkeiten beim Faustschluss
- positiver „Querdruckschmerz“ an MCP-Gelenken

Ab drei positiven Kriterien besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA. Die Sensitivität beträgt 90%. Um auch eine Spezifität von 90% zu erreichen, müssen mindestens vier Kriterien zutreffen. Die Anwendbarkeit dieses Scores wurde für die Ebene der Primärversorgung bisher nicht evaluiert.

2.6 Diagnostischer Algorithmus



3 Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis

Die meisten Menschen mit neu aufgetretenen muskuloskelettalen Beschwerden kontaktieren zuerst den Hausarzt oder auch den niedergelassenen Orthopäden. Diesen Fachgruppen kommt daher auch im Management der frühen Arthritis eine entscheidende Bedeutung bei Diagnosestellung und Versorgung zu:

1. Diagnosestellung:

- a) Ggf. Diagnosesicherung
- b) Identifikation und Überweisung der Patienten, die einer spezialisierten Diagnostik oder Therapie bedürfen
- c) Erkennung von Notfällen

2. Versorgung:

- a) Bei gesicherter Diagnose ggf. Einleitung einer ersten DMARD-Therapie, um das „Window of Opportunity“ zu sichern
- b) Beratung von Patienten vor und während einer Therapie sowie vor und nach Konsultationen von Spezialisten, Beobachtung und Förderung der Patientencompliance (Therapieadhärenz), Behandlung von Begleit- und Folgeerkrankungen, Durchführung notwendiger Kontrollen bei einer laufenden Therapie.
- c) Erkennung und Erstversorgung von Notfällen und Komplikationen

Wurde bei neu aufgetretenen Gelenkschwellungen innerhalb von sechs Wochen keine Diagnose gesichert, sollte der Patient möglichst innerhalb von zwei Wochen einem Rheumatologen vorgestellt werden.



3.1 Zielsetzung

Der Versorgungspfad für die frühe Arthritis soll

- 1. einen Algorithmus des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine frühe Arthritis anhand von klinischen Symptomen und (einfachen) Zusatzuntersuchungen liefern,
- 2. Indikatoren für die Überweisung zum Rheumatologen definieren, einschließlich Kriterien zur notfallmäßigen Vorstellung und
- 3. Empfehlung zu einer überbrückenden Therapie geben.

3.2 Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis

Entscheidend für die richtige Erkennung einer frühen Arthritis ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und der reinen Arthralgie bei z. B. degenerativen Gelenkveränderungen (Kap. 2.2 und 2.3). 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 (9).

3.2.1 Anamnese

Anamnestiche Differenzierungsmerkmale sind:

- die Dauer der Gelenkschwellungen oder Gelenkschmerzen,
- der Verlauf der Beschwerden (bei RA häufig undulierend),
- die Zahl der betroffenen Gelenke (eines, wenige oder viele?),
- das Befallsmuster (bei RA häufig Fingergrundgelenke)
- ein eingeschränkter Faustschluss
- ein positives Gänslenzeichen (Querdruckschmerz der Finger- und Zehen-Grundgelenke)
- eine familiäre Disposition
- das Auftreten der Beschwerden (z. B. im Anschluss an ein Trauma, spontan oder nur nach (übermäßiger) Belastung),
- eine Morgensteifigkeit

Die Dauer der Morgensteifigkeit liegt bei nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen in der Regel unter 30 Minuten und bei manifester RA bei mindestens 60 Minuten Dauer (38).

Diese Befunde sollten auch dann Anlass zu einer weiteren Abklärung sein, wenn bei Gelenkschmerzen keine typische Arthritis nachweisbar ist (siehe Kap. 2.5.4: Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79)).

3.2.2 Ergänzende Diagnostik

Bei jedem Verdacht auf eine entzündliche Gelenkerkrankung sollten folgende Parameter (RF, CCP-AK, BSG, CRP), 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 (9).

Bei Verdacht auf eine RA sollte die in Kap. 2.5 dargelegte erweiterte Diagnostik erfolgen.

Eine Röntgenuntersuchung dient in der frühen Phase einer Gelenkschwellung dem Ausschluss von Frakturen oder anderen Knochenprozessen und als Grundlage für die Verlaufsbeurteilung (mittels validierter Scores, siehe 9.6.3). 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) soll unverzüglich eine diagnostische Gelenkpunktion erfolgen (ggf. hierfür Überweisung zum Orthopäden oder Rheumatologen).

3.3 Überweisungskriterien in eine rheumatologische Mitversorgung

Eine zeitnahe Vorstellung beim Rheumatologen ist unter folgenden Kriterien erforderlich bei:

1. Gelenkschwellung mit ungesicherter Diagnose
Dringlichkeit besteht, wenn
 - mehrere Gelenke betroffen sind,
 - eine Einschränkung der körperlichen Alltagsbewältigung oder Teilhabe besteht, oder
 - deutliche humorale Entzündungszeichen vorliegen.
2. gesicherter Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung, wie der RA, zur Beurteilung der Krankheitsprognose und Therapieadjustierung
3. Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und Gelenkschmerzen auch ohne Gelenkschwellung (CSA, siehe 2.5.4)

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.

Jeder Patient mit neu aufgetretener RA sollte zur Abschätzung der Langzeitprognose einem Rheumatologen zugewiesen werden.



3.4 Überbrückende Therapie

Eine symptomatische Therapie mit oralen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder anderen Analgetika nach WHO-Schema kann bei entsprechenden Beschwerden, z. B. auch überbrückend und bedarfsorientiert, auch ohne endgültige Diagnosesicherung begonnen werden. Sie sollte die diagnostische Abklärung nicht verzögern.

Von der Einleitung einer Corticosteroidtherapie ohne gesicherte Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung wird ausdrücklich abgeraten.



Eine Corticosteroidtherapie sollte auch nicht „ex juvantibus“ erfolgen, bevor nicht eine spezielle rheumatologische Untersuchung erfolgt ist, da hierdurch die Diagnostik und Differenzialdiagnostik erschwert werden kann.

3.5 Koordinierte Versorgung von RA-Patienten

Auch nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung bedürfen Patienten mit RA einer kontinuierlichen Versorgung am besten durch ein multidisziplinäres Team (Kap. 4.3). Dieses Konzept bedarf im Sinne der Betroffenen einer individuellen Abstimmung der Aufgabenverteilung von Hausärzten und Rheumatologen. Wer bei Patienten mit RA eine Therapie mit einem DMARD (in der Regel ist dies bei Ersttherapie Methotrexat, siehe Kap. 5.1) einleitet, sollte diese Therapie auch bzgl. des Ansprechens mittels geeigneter Scores (DAS28 (9.4.1), SDAI (9.4.2) oder CDAI (9.4.3) und bezüglich unerwünschter Wirkungen überwachen und bei Multimorbidität auch an die Begleiterkrankungen adaptieren können.

4 Prinzipien der Therapie

4.1 Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung

Jede Entscheidung in der Versorgung von Menschen mit RA sollte auf Basis geteilter Information und einer gleichberechtigt aktiven Beteiligung von Patient und Arzt getroffen werden (80, 81).

Dieses Vorgehen respektiert die Autonomie des Patienten, führt zu einer höheren Patientenzufriedenheit und trägt zur Adhärenz bei (82). Gleichzeitig erfüllt es die in den letzten Jahren im Patientenrechtegesetz (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013, Teil I, Nr. 9) gesundheitspolitisch geforderten Anforderungen und steigert die Qualitätssicherung.

Um diese partizipative Entscheidungsfindung praktisch umzusetzen, soll der Patient befähigt und ermutigt werden, seine Fragen zu stellen und für sich ein Therapieziel zu benennen. Dies wiederum setzt voraus, dass der Arzt die notwendigen Informationen verständlich vermittelt (incl. Aushändigung von substanzbezogenem Informationsmaterial) und den Patienten aktiv einbezieht. Dazu sind bei den Beteiligten entsprechende Kompetenzen erforderlich.

Die Betroffenen können diese durch Patienteninformation und -schulung erwerben, die wesentlicher Bestandteile der koordinierten Versorgung von RA-Patienten sind. Die koordinierte Behandlung durch alle beteiligten Disziplinen soll gewährleisten, dass der Patient konsistente Informationen erhält. Umfassende Informationen über seine Erkrankung sowie Rat und Hilfe zur Selbsthilfe sollen den Betroffenen unterstützen, ein möglichst normales Leben zu führen (entsprechendes Informationsmaterial stellt z. B. die Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband unter <http://www.rheuma-liga.de> zur Verfügung). Angeboten werden z. B. Selbstmanagementprogramme (Deutsche Rheuma-Liga: Herausforderung Rheuma – Nimm Dein Leben in die Hand) und Workshops zur Qualifikation von Forschungspartnern für „Partizipative Forschung“ (83).

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat darüber hinaus in Kooperation mit der Deutschen Rheuma-Liga für die RA Patientenschulungsprogramme in Form einer Patienteninformation (STRUPI) für ambulante Patienten und weitere Schulungsprogramme für den stationären und Rehabereich entwickelt.

Studien, welche verschiedene Formen von Patientenschulungen untersuchen, zeigen positive Effekte hinsichtlich funktionaler Einschränkungen, Anzahl der betroffenen Gelenke sowie der Selbstbeurteilung durch den Patienten und langfristig einen positiven Trend bezüglich des Funktionsstatus (84-94).

Ärzte finden Angebote zu Schulungen bereits in der universitären Ausbildung und in Fort- und Weiterbildung. Die Deutsche Rheuma-Liga bietet hierzu zum Beispiel das Projekt „Patient-Partners“ zur Fortbildung der Ärzte und Ausbildung der Studierenden an.

Bieten Sie allen Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an und ergänzen Sie diese durch mündliche, schriftliche und webbasierte Informationen über die Erkrankung und die Behandlung.



Grundlage jeder Behandlung sollte die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient sein.



4.2 Früher Therapiebeginn

Es gibt große Evidenz dafür, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMARDs die Prognose der RA günstig beeinflusst. Das gilt insbesondere für

- die radiologische Progression
- den Erhalt/die Wiederherstellung der Funktionalität
- das Erreichen einer (anhaltenden) Remission
- eine Reduktion der erhöhten Mortalität und
- möglicherweise sogar für die Entwicklung einer RA

Ein längerer Krankheitsverlauf vor Beginn der ersten Therapie hat zwar keinen Einfluss auf die erzielte Symptomreduktion oder auf die Akute-Phase-Antwort. Patienten mit RA entwickeln jedoch unbehandelt eine progrediente Gelenkzerstörung, die zu Funktionsverlust und Einschränkungen der Lebensqualität beiträgt. Die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion schreitet zu Beginn der Erkrankung am stärksten fort, die Zahl der Knochenerosionen von RA-Patienten ist signifikant mit der Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie assoziiert (95); dies gilt auch für die sehr frühen Krankheitsphasen (96). DMARDs können diese Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust an Funktion stoppen und die Langzeitprognose damit entscheidend verbessern (9, 19, 33, 96-100). Dies gelingt am besten durch die frühzeitige, d. h. innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Beschwerdebeginn eingeleitete Behandlung (101, 102). Patienten mit einem hohen Risiko (etwa 2/3 der Gesamtpopulation) profitieren von einer Therapie in den ersten sechs Monaten ganz besonders (103). Der Langzeiteffekt der frühbegonnenen DMARD-Therapie lässt sich über einen Zeitraum von fünf Jahren nachweisen.

Die Remission – dokumentiert mit definierten Instrumenten (DAS28, Boolean-Remission, ACR Remissionskriterien – siehe Anhang 0) – ist das Ziel dieser DMARD-Therapie (9). Eine Remission lässt sich zu Beginn der Erkrankung häufiger erreichen als in späteren Phasen (9, 96, 98, 100, 101, 104-107). Es gibt auch Hinweise dafür, dass bei frühem Therapiebeginn ein Teil der Patienten eine lang anhaltende Remission erreicht, die mit reduzierter Dosis und selten sogar medikamentenfrei aufrechterhalten werden kann (108, 109).

Es gibt 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 die radiologische Progression verzögern (110, 111). Ein Langzeitvorteil dieses Vorgehens ist allerdings bisher noch nicht belegt.

Die Mortalität von Patienten mit RA ist signifikant erhöht (32), insbesondere bei anhaltender Krankheitsaktivität (13). Bei einem frühen Einsatz von DMARDs findet sich jedoch keine erhöhte Mortalität der Patienten mehr (112).

Die Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) muss häufig (in etwa 30% in den ersten 24 Monaten (113)) wegen Nebenwirkungen oder Ineffektivität modifiziert werden (114), bei frühzeitigem Einsatz allerdings wegen der erhöhten Effektivität deutlich seltener (97, 99, 101). Über einen Zeitraum von sechs Jahren bedeutet dies im Durchschnitt einen Einsatz von 3,3 csDMARDs pro Patient (115). Die Toxizität von csDMARDs liegt insgesamt jedoch nicht über der von nur symptomatisch wirkenden NSAR (116), siehe auch Kap. 5.1.5.

Alle Patienten sollen von der Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis an mit DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.

↑↑

4.3 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 Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen und andere Berufsgruppen im multidisziplinären Team (117-119). Die rheumatologisch kompetente Koordination des Teams, die den bedarfsgerechten Zugang zu den unterschiedlichen Spezialisten und Therapeuten 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 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 (117, 118, 120, 121). Eine deutlichere Verbesserung von Funktion und Krankheitsaktivität wurde nach dreiwöchiger stationärer Rehabilitation gegenüber einem Hausübungsprogramm nachgewiesen (122). Eine Metaanalyse konnte allerdings für multidisziplinäre Interventionen bei kurzen stationären Aufenthalten von weniger als 14 Tagen Dauer oder ambulanten Angeboten geringer Intensität über unterschiedliche Zeiträume von zwei Wochen bis 24 Monaten keine langfristigen Effekte über zwölf Monate auf Funktionseinschränkungen, Krankheitsaktivität oder Lebensqualität sichern (123).

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 (124). 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 (117).

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 (125).

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

Alle Patienten sollten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung versorgt werden.



4.4 Dokumentation

Der chronische und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte wie z. B. Langzeitfunktionalität, Invalidisierungsrate oder Mortalität lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Die moderne Therapiestrategie der RA (126-128) basiert auf einer regelmäßigen Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und ihres Verlaufes in jedem Einzelfall. Diese Dokumentation ist entscheidend für die Beurteilung, den Vergleich und die Qualitätssicherung der Therapie der RA. Sie sollte zu Beginn der RA - in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität - alle ein bis drei Monaten erfolgen.

Als Standardinstrument hat sich in der Praxis der Disease Activity Score (DAS28, (9.4.1) bewährt, in den verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität eingehen. Werte $<2,6$ reflektieren eine gut kontrollierte Erkrankung (= Remission). Werte $>3,2$ bedeuten eine nicht ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität, die in der Regel eine Änderung der Therapie erforderlich macht.

Neben dem DAS28 können der „simplified disease activity index“ (SDAI, 9.4.2) oder der „clinical disease activity index“ (CDAI, 9.4.3) eingesetzt werden. Vergleichbar zum DAS28 fließen in den SDAI geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten und den Arzt sowie das CRP (in mg/dl) ein, wobei diese Werte einfach numerisch addiert werden. Der CDAI verzichtet auf die Hinzunahme des CRP. Krankheitsremission wird im SDAI mit Werten von $<3,3$ (CDAI $<2,8$) definiert (moderate Krankheitsaktivität >11 (CDAI >10); hohe Krankheitsaktivität >26 (CDAI >22). Beide Scores sind validierte Instrumente und können gleichwertig zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt werden (129-131).

In jüngeren Studien wird teilweise die Arbeitsfähigkeit als Therapieziel miterfasst.

Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie

Klinische Parameter zur sind u. a.:

- subjektive Einschätzung des Patienten
- subjektive Einschätzung des Arztes
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke) (ggf. ergänzend erfasst durch Arthrosonographie)

- Dauer / Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z. B. Morgensteifigkeit)
- Gesundheits-bezogene Lebensqualität (z.B. SF-36) incl. Fatigue
- Funktionsstatus (z. B. FFbH – Funktions-Fragebogen Hannover, s. Anhang 9.3)

Laborparameter – radiologische Befunde

- akute Phase Parameter (BSG, CRP)
- Blutbild (Besserung einer Anämie)
- radiologische Progression mittels konventioneller Röntgenbilder

Die Krankheitsaktivität soll regelmäßig mittels Kompositscore (z. B. DAS28, SDAI oder CDAI) erfasst und dokumentiert werden.



Neben dem klinischen Bild und serologischen Parametern gibt insbesondere der Verlauf bildmorphologisch fassbarer Veränderungen (z. B. Synovialitis, Tendovaginitis, Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung) Auskunft über die Effektivität der Therapie und ggf. die Notwendigkeit einer Therapieänderung. Aus diesem Grund wird ergänzend zur klinischen Evaluation der zusätzliche Einsatz bildgebender Verfahren empfohlen (in der Regel Arthrosonographie und konventionelle Röntgenbilder, ggf. auch MRT) (132, 133). Arthrosonographie und auch MRT erlauben eine ergänzende Beurteilung des Ausmaßes und der Aktivität der Synovialitis, die konventionelle radiologische Bildgebung gibt Hinweise auf den eingetretenen Schaden.

Ergänzend können zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bildmorphologische Verfahren (z. B. Sonographie) eingesetzt werden.



Bei deutlich aktiver Erkrankung werden nach sechs und zwölf Monaten, danach jährlich, nativ-radiologische Kontrollen empfohlen (134). Kurzfristigere Kontrollen zeigen meist keine signifikanten Änderungen und sind deshalb für die Therapieentscheidung wenig hilfreich.

Zur Beurteilung des Langzeitoutcomes eignen sich die regelmäßige Erfassung des Funktionsstatus und die radiologische Progression.



4.5 Treat-to-Target

In den letzten Jahren wurde für die Behandlung der RA die Effektivität der zielgerichteten Therapie (Treat-to-Target) in zahlreichen Studien belegt. Sie ist heute das Therapiekonzept der RA von der Diagnose an. Ziel der Therapie ist die Krankheitsremission gemessen mit einem validierten Instrument (siehe Kap. 9.4 und 0).

Eine Reihe von Strategiestudien untersuchte eine auf ein Ziel (in der Regel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität) ausgerichtete Abfolge therapeutischer Modalitäten. Es lassen sich zusammenfassend aus diesen Studien folgende Schlüsse ableiten: Erhalten RA-Patienten eine intensive Betreuung mit regelmäßiger Anpassung der Therapie gemäß dem vorgegebenen Ziel, so erreichen sie dieses Ziel (z. B. Remission) häufiger als Patienten, die eine Standardversorgung erhalten (127, 128, 135). Zur Beurteilung des Ziels reichen aus klinischen Variablen und Laborbefunden bestehende Scores wie z. B. DAS28 aus (136), zusätzliche Ultraschalluntersuchungen zur Erfassung einer subklinischen Synovitis führen nicht zu einem besseren klinischen Ergebnis (136, 137).

Viele Strategie-Studien mit Vergleich von bDMARD (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, sog. biologische Basistherapeutika) und csDMARD (in der Regel MTX) zeigen statistisch signifikant bessere Ergebnisse für die bDMARD-Gruppen (Beispiele: (135, 138, 139)). Dieser Vorteil ist jedoch nicht in allen ERA-RCTs zu sehen (140).

Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategiestudien ist sicherlich, dass sich – unabhängig von den jeweils gewählten Therapiesequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z. B. DAS28-Remission) und die Therapieeskalation bei Verfehlen dieses Ziels 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 mit fixem Therapieablauf gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung, ohne Mehrkosten zu erzeugen (128).

Ein optimales Zeitfenster für die Erfassung des Ansprechens bzw. des Therapieversagens lässt sich aus den Studien nicht ableiten. Die dort festgelegten Zeitintervalle zur Adaptation der Therapie schwanken zwischen zwei Wochen (139), vier Wochen (135, 138) und zwölf Wochen (136). Eine Überprüfung bezüglich notwendiger Therapieanpassung spätestens alle zwölf Wochen in der Routineversorgung ist praktikabel.

Wenn das Ziel der Therapie, die Remission, nach drei (spätestens sechs) Monaten nicht erreicht ist, soll die Therapie entsprechend angepasst werden.

↑↑

Nicht bei allen Patienten kann das Therapieziel Remission erreicht werden, die Prognose kann jedoch durch eine optimierte Therapie (Treat-to-Target) entscheidend verbessert werden. Hierzu zählen neben einem frühen Beginn eine konsequente Überprüfung des Ansprechens (siehe auch Kap. 4.4, 9.4, 9.6.1 und 9.6.2) und ggf. Modifizierung der Therapie in Form von Eskalation (bei noch nicht optimalem Ansprechen) bzw. Deeskalation (bei erreichter Remission). Nach 3 Monaten sollte in jedem Fall ein Ansprechen (ACR oder Eular-Response; 9.6.1./2) erkennbar sein, ansonsten sollte die Therapie bereits zu diesem Zeitpunkt umgestellt werden.

Ein Teil der Patienten mit früher RA konnte nach über mindestens sechs Monate anhaltender Remission die csDMARD- und/oder bDMARD-Therapie reduzieren bzw. absetzen, wobei der Anteil an Patienten mit anhaltender Remission ohne Medikamente (sustained drug-free remission) nach bDMARD größer war als nach csDMARD (135, 140). Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der csDMARD-Therapie (141, 142). In beiden Studien ist der Effekt der Immunmodulation eindeutig: Werden bei Patienten, die bereits seit fünf Jahren eine Therapie mit csDMARDs erhalten, diese abgesetzt, erleiden 38% innerhalb eines Jahres ein Rezidiv verglichen mit 22% der Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wird (142). Im Durchschnitt verbleibt ein Patient ca. zehn Monate auf einer bestimmten csDMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wird (für bDMARD liegen diesbezüglich noch keine genauen Zahlen vor). Häufige Ursachen für das Umsetzen

des csDMARD sind ein Wirkverlust und/oder unerwünschte Wirkungen (143, 144). Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet (144-146).

Eine Beendigung der Therapie aus dem Grund „Heilung“ ist selten möglich. Wenn bei eingetretener Remission ein DMARD-Reduzierungsversuch unternommen wird, ist hierunter eine engmaschige Kontrolle erforderlich.

4.6 Komorbiditäten

Die Prognose von Patienten mit chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird wesentlich durch Komorbiditäten mitbestimmt. Sie treten in Koinkidenz mit der RA auf, sind Manifestationen oder Konsequenzen der Erkrankung oder Komplikationen der Therapie. Sie haben ihrerseits Einfluss auf die gewählte Therapie.

Bereits zu Beginn der RA konnte eine Prävalenz von 32%, nach 15 Jahren Krankheitsdauer eine Prävalenz von 81% nachgewiesen werden (147).

In der Kerndokumentation der Deutschen Kooperativen Rheumazentren von 2012 findet sich die folgende Häufigkeit bei Patienten mit etablierter RA:

Arterielle Hypertonie 36%, degenerative Gelenkerkrankungen 23% degenerative Wirbelsäulenerkrankungen, 18%, Osteoporose, 18%, Schilddrüsenerkrankungen, 13% Herzerkrankungen, 12%, Diabetes mellitus, 11%, Fettstoffwechselstörung und Atemwegs- sowie Lungenerkrankung jeweils 10%, Gastritis- oder Ulkusanamnese 9%, Nierenerkrankung 7%, Malignome 6%, Depressionen 6%.

Die kardiovaskuläre Komorbidität von RA Patienten ist um das 1,5- bis 2-fache erhöht und vergleichbar dem anderer chronischer Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus. Das Risiko einer Herzinsuffizienz bei RA ist verdoppelt. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind damit auch die häufigste Todesursache bei einer RA (148).

Eher durch den Krankheitsprozess selbst bedingt ist die Zunahme interstitieller Lungenerkrankungen bei RA. Sie stellen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit RA dar (149).

Das Risiko für diese Folgeerkrankungen ist an die Schwere der Erkrankung und an die Kontrolle der Krankheitsaktivität gekoppelt. So sind vermeidbare schwere, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hochaktiver RA nahezu verdoppelt im Vergleich zur Normalbevölkerung (150). Durch einen frühen Einsatz von DMARDs kommt es zu einer Risikoreduktion von Komorbiditäten (13).

5 Medikamentöse Therapie

5.1 Antirheumatika – DMARDs

Unter DMARDs wird eine Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen anders als eine symptomatische Therapie (wie z.B. mit NSAR (151)) einer Gelenkzerstörung vorbeugen, bzw. diese zumindest verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Die klinisch erkennbare Wirksamkeit nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt verzögert ein, der Zeitraum bis zur vollen Wirkung beträgt abhängig von der verwendeten Substanz und dem individuellen Ansprechen 4-16 Wochen.

Zur Gruppe der DMARDs gehören:

- csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs,
- tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs und
- bDMARDs: biologische DMARDs.

Bei den bDMARDs werden unterschieden:

- boDMARDs: Originalpräparate
- bsDMARDs: Biosimilars

Tabelle 4 enthält die zusammengefassten Informationen zu den zum Zeitpunkt des Erscheinens der Leitlinie in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Substanzen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind in den Therapieüberwachungsempfehlungen der DGRh zusammengefasst. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen dort auch für alle Substanzen entsprechende Patienteninformationsbögen zur Verfügung: (<https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapie%C3%BCberwachung/Therapie%C3%BCberwachungsb%C3%B6gen.html>).

Tabelle 4: Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Wirkstoff	Klasse	Präparate/Handelsnamen	Studien frühe RA (Mono/Kombi)
Abatacept	bDMARD	Orencia (boDMARD)	Westhovens 2009 (152), Emery 2015 (153)
Adalimumab	bDMARD	Humira (boDMARD), Amgevita (bsDMARD), Hulio (bsDMARD), Hyrimoz (bsDMARD) Imraldi (bsDMARD)	Breedveld 2006 (154), Bejarano 2008 (155), Takeuchi 2014 (156)
Anakinra	bDMARD	Kineret, (boDMARD)	Keine
Certolizumab	bDMARD	Cimzia (boDMARD)	Atsumi 2016 (157), Emery 2017 (158)
Etanercept (bDMARD)	bDMARD	Enbrel (boDMARD), Benepali (bsDMARD), Erelzi (bsDMARD)	Bathon 2000 (159), Emery 2008 (160)
Golimumab (bDMARD)	bDMARD	Simponi (boDMARD)	Emery 2009 (161)
Infliximab (bDMARD)	bDMARD	Remicade (boDMARD), Flixabi (bsDMARD), Inflectra (bsDMARD), Remsima (bsDMARD)	St. Clair 2004 (162)
Rituximab	bDMARD	Mabthera (boDMARD), Rixathon (bsDMARD), Truxima (bsDMARD)	Tak 2011 (163)
Sarilumab (bDMARD)	bDMARD	Kevzara (boDMARD)	keine
Tocilizumab	bDMARD	Ro-Actemra (boDMARD)	Burmester 2016 (164), Bijlsma 2016 (135)
Azathioprin	csDMARD	Azafalk, Azaimun, Azamedac Aza-Q, Azathioprin, Colinsan, Imurek	Keine
Cyclosporin	csDMARD	Cicloral, Ciclosporin, Immunosporin, Sandimmun	Hetland 2006 (165), Hetland 2008 (166)

Wirkstoff	Klasse	Präparate/Handelsnamen	Studien frühe RA (Mono/Kombi)
Hydroxychloroquin Chloroquin (Antimalariamittel)	csDMARD	Quensyl Resochin, Weimerquin	van Jaarsveld 2000 (113), van der Heijde 1989 (167), Möttönen 1999 (168), Landewe 1994 (169)
Leflunomid	csDMARD	Arava, Leflunomid	Keine
Methotrexat (MTX)	csDMARD	Lantarel, Metex, Methotrexat, MTX	van der Heijde 1989 (167), Möttönen 1999 (168), Proudman 2000 (170), Bathon 2000 (159), Haagsma 1997 (171), Dougados 1999 (172), Boers 1997 (173), Breedveld 2006 (154), Bejarano 2008 (155), Emery 2008 (160), Westhovens 2009 (152), St. Clair 2004 (162), Emery 2009 (161), Hetland 2006 (165), Van Vollenhoven 2009 (174) SWEFOT + diverse weitere (s. oben, fast alle mit Methotrexat [MTX] gelaufen)
Sulfasalazin	csDMARD	Azulfidine, Colo-Pleon, Pleon, Sulfasalazin	van Jaarsveld 2000 (113), Möttönen 1999 (168), Proudman 2000 (170), Haagsma 1997 (171), Dougados 1999 (172), Boers 1997 (173), Hannonen 1993 (175)
Baricitinib	tsDMARD	Olumiant	Fleischmann 2017 (176)
Tofacitinib	tsDMARD	Xeljanz	Fleischmann 2016 (177), Lee 2014 (178)

Die Wirksamkeit von DMARDs im Vergleich zu Placebo ist in älteren Studien belegt (179-186), heute verbieten ethische Gründe eine reine Placebo-Kontrollgruppe. Eine bereits 1990 veröffentlichte Metaanalyse untersuchte die Wirksamkeit von sechs DMARDs anhand der Anzahl geschwollener Gelenke, der Griffstärke und der BSG; alle Substanzen waren der reinen Placebogabe überlegen (143). Der vermehrte Gebrauch von DMARDs ist eng mit besseren Werten des „long-term disability index“ korreliert (187). Für Methotrexat und in stärkerem Ausmaß für bDMARDs gibt es Anhaltspunkte, dass die Mortalität von Patienten mit RA gesenkt wird (13, 188, 189).

Die folgenden Aussagen zu Therapien beruhen so weit wie möglich auf randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (ERA).

5.1.1 DMARD–Monotherapie

Unter den csDMARD in der Monotherapie ist Methotrexat seitens der Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen (171, 172, 190-192). Als Starttherapie führt Methotrexat in 20-30% der Fälle zu einer DAS-Remission (152, 154, 160, 174). Bei zusätzlicher Verwendung von Corticoiden kann nach 16 Wochen eine Remissionsrate von 74%, nach einem Jahr eine von 60,2% erreicht werden (193).

Das in Deutschland am zweithäufigsten verwendete csDMARD Leflunomid wurde bei Patienten mit ERA nicht gezielt untersucht, zum Wirksamkeitsnachweis bei RA in späteren Stadien liegen vier vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vor (194-197).

Danach folgen als csDMARD Sulfasalazin und Cyclosporin A. Schlechter wirksam sind Antimalariamittel, wobei hier differenzierte Aussagen aufgrund des Alters der Studien und damit der Endpunktauswahl und Qualität unsicherer werden.

Die früher verwendeten Goldpräparate Natriumaurothiomalat und Auranofin waren zwar wirksam und sind in Deutschland noch zugelassen, werden aber nicht mehr vertrieben (deshalb nicht aufgelistet).

Ein kontrollierter Vergleich von Methotrexat mit den anderen csDMARDs in der Erstlinientherapie fehlt. Im Vergleich der Monotherapie mit Methotrexat und den bDMARDs Etanercept oder Adalimumab zeigen sich Remissionsraten in ähnlicher Höhe, bei vergleichbarer Verträglichkeit verhindert Methotrexat die radiologische Progression jedoch weniger (154, 159, 198, 199). Hingegen zeigt sich das auf Interleukin-6-Blockade beruhende bDMARD Tocilizumab in Monotherapie im Vergleich zu Methotrexat auch klinisch überlegen (135, 164), ebenso die tsDMARDs Baricitinib und Tofacitinib (176, 177).

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Daten bei ERA zeigte sich in einer großen systematischen Übersichtsarbeit, die nicht auf ERA beschränkt war (200), kein csDMARD oder bDMARD in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen eindeutig überlegen in Bezug auf die klinische Wirksamkeit. In dieser Arbeit waren bDMARD gegenüber csDMARD in Bezug auf den radiologischen Outcome vorteilhaft, außerdem war die Kombination bDMARD+Methotrexat der cs-DMARD-Monotherapie überlegen.

Methotrexat soll als erstes csDMARD in der Monotherapie eingesetzt werden.

↑↑

5.1.2 DMARD-Kombinationstherapie

Unter Kombinationstherapie wird der gleichzeitige Einsatz von zwei oder mehreren csDMARD (meist noch ergänzt um ein Corticoid) oder auch der verknüpfte Einsatz eines bDMARD oder tsDMARD mit einem oder mehreren csDMARD verstanden.

In klinischen Studien wurden fast ausnahmslos Kombinationen mit Methotrexat untersucht. Kombinationen von Methotrexat mit Sulfasalazin oder Cyclosporin A sind in Einzelstudien der Monotherapie mit Methotrexat allenfalls geringgradig klinisch und radiologisch überlegen ohne eindeutige Hinweise auf schlechtere Verträglichkeit (165, 170-172, 201-203). In einer prospektiven randomisierten Studie mit offenem Design zeigten die Kombinationen Methotrexat & Sulfasalazin und Methotrexat & Leflunomid im Vergleich zu Methotrexat mono (in allen drei Gruppen in Kombination mit Prednisolon) keine Vorteile (193).

bDMARDs wurden in klinischen Studien meist in Kombination mit Methotrexat gegen eine Monotherapie mit Methotrexat verglichen. Hiervon sind Studien bei Methotrexat-Versagern abzugrenzen; diese entsprechen eher Placebo-Studien.

Die Kombination Adalimumab & Methotrexat ist gegenüber Monotherapien mit Adalimumab oder Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (154, 155, 199). Abatacept & Methotrexat und Infliximab & Methotrexat sind gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und ähnlich verträglich (152, 162, 204, 205). Die Kombination Infliximab & Methotrexat ist gegenüber der Kombination Sulfasalazin & Hydroxychloroquin & Methotrexat klinisch besser wirksam und besser verträglich (174). Die Kombination Etanercept & Methotrexat ist gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (160, 206). Ebenso haben sich die Kombinationen Certolizumab & Methotrexat (158) und Tocilizumab & Methotrexat (135, 164) klinisch, funktionell und radiologisch gegenüber Methotrexat als überlegen erwiesen.

Auch die beiden tsDMARDs Baricitinib (176) und Tofacitinib (177) zeigten sich in Kombination mit Methotrexat gegenüber Methotrexat-Monotherapie klinisch, funktionell und radiologisch überlegen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit ERA zeigte sich der Vorteil einer Kombinationsbehandlung gegenüber Methotrexat-Monotherapie als statistisch signifikant in Bezug auf die Remissionsrate (207). Dabei wurden Studien mit unterschiedlichen Behandlungsregimen in unterschiedlichen Therapiesituationen (darunter auch Strategievergleiche, s. u.) gepoolt.

Umfassendere und dem teils widersprechende Daten liegen für RA-Patienten jeglicher Krankheitsdauer vor: Eine systematische Übersichtsarbeit (208) sieht die initiale Methotrexat-Monotherapie gegenüber csDMARD-Kombinationen insgesamt als überlegen an, jedoch bei Monotherapieversagern eine nicht eindeutige Datenlage. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit (200) konnte bei Therapieversagen der Monotherapie eine generelle Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gesehen werden, ohne dass eine spezifische Kombination als überlegen identifiziert werden konnte. In einem Cochrane-Review (209) zeigten alle Biologika außer Anakinra vergleichbar gute Wirksamkeit und Adalimumab, Rituximab sowie Etanercept eine bessere Verträglichkeit als andere Biologika.

In der Kombination von DMARDs soll Methotrexat enthalten sein.

↑↑

5.1.3 DMARD-Therapiestrategien

Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategiestudien ist sicherlich, dass sich – unabhängig von den jeweils gewählten Therapie-Sequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z. B. DAS28-Remission) und die Therapieeskalation bei Verfehlen dieses Ziels als erfolgreich erwiesen hat (siehe Kap 4.5). Dies ist für einen Verlauf von bis zu zehn Jahren gezeigt (108). Eine frühe Kombinationsbehandlung im Rahmen eines komplexen Therapiekonzeptes verhindert gegenüber der Monotherapie bzw. Sequenztherapie weitgehend die radiologische Progression (101, 127, 140, 168, 173). Es gibt auch Hinweise auf klinische Überlegenheit (210, 211), allerdings ohne optimierten Einsatz von Glucocorticoiden. Methotrexat ist unter den csDMARDs für den Therapiebeginn als Kombinationspartner oder

Monotherapeutikum zu bevorzugen, da seine Wirkung schnell einsetzt (168, 173, 190). Dieser Effekt wird durch eine Step-down-Behandlung mit Corticosteroiden verstärkt (101, 127, 173, 212).

In Einklang damit zeigte eine Studie im englischen Gesundheitssystem eine Überlegenheit in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion und Struktur für die intensive monatliche Betreuung mit fixem Therapieschema gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung ohne Mehrkosten (128). Bei inkompletter Response auf csDMARD zeigte eine nachfolgende bDMARD- oder tsDMARD-Therapie in einem systematischen Review eine klinisch relevante Besserung in Bezug auf ACR 50-Response (9.7.1), Funktionsstatus und Remissionsrate (209).

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine csDMARD-Therapie ansprechen, soll ein bDMARD oder tsDMARD als Kombinationspartner eingesetzt werden.	↑↑
---	----

5.1.4 Wahl des ersten DMARD

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen csDMARDs für die ERA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit csDMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexattherapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (171, 172, 190-192, 213-215). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z. B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), ist ein guter Therapieerfolg auch mit anderen csDMARD erreichbar (siehe S2e Leitlinie DGRh, Fiehn 2018 (216)).

5.1.5 Therapiesicherheit

5.1.5.1 Toxizität

Zur Toxizität von csDMARDs liegen zwei Metaanalysen von Felson vor, welche 79 Studien mit insgesamt 149 Behandlungsgruppen umfassen (143, 217). Danach bricht im Verlauf eines Jahres nahezu ein Drittel der Patienten (30,3%) die Therapie mit csDMARD ab. Bei der Hälfte ist Toxizität die Ursache. In der kombinierten Nutzen-Risiko Analyse geht Hydroxychloroquin mit der geringsten Toxizität einher bei allerdings nur moderater Wirksamkeit. Für Methotrexat ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis am besten. Sulphasalazin reicht vom Nutzen 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 Leberwerterhöhungen unter Methotrexat und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen (218). Dies wird durch eine Metaanalyse bestätigt, in der bei einer Folsäure-Dosis von ≤ 7 mg/Woche zusätzlich auch eine signifikante Reduzierung von Übelkeit und gastrointestinalen Nebenwirkungen ermittelt wurde (219).

Für Leflunomid liegen deutlich weniger Daten bezüglich möglicher Störeffekte vor, insbesondere bezüglich der Langzeitanwendung. Ein nicht auf die ERA fokussierter systematischer Review mit Vergleich der Sicherheit bei Leflunomid und Methotrexat zeigt mehr Leberwertanstiege unter Leflunomid, mehr gastrointestinale Nebenwirkungen unter Methotrexat bei sonst vergleichbarer Sicherheit (220).

Bei einer Therapie mit bDMARD und tsDMARD ist mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen. Schwere Infektionen treten etwa in 1% auf (209), können im Einzelfall aber ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen (13, 221). In einer weiteren Metaanalyse wurde für die gesamte Gruppe der bDMARDs ein etwas höheres Risiko für schwere Infektionen im Vergleich zu csDMARDs bestätigt, zwischen den einzelnen Substanzen zeigten sich keine relevanten Unterschiede (222). Ein erhöhtes Risiko für Reaktivierung von Tuberkulose wurde in dieser Metaanalyse für die TNF-Inhibitoren bestätigt. Ein erhöhtes Risiko für Perforationen im unteren Gastrointestinaltrakt unter Tocilizumab im Vergleich zu csDMARD und anderen bDMARDs mit einer Inzidenzrate von 2,7 vs. 0,2-0,6/1000 Patientenjahre wurde in einer Kohortenstudie gezeigt (223).

Es ist besonders zu beachten, dass bei operativen Eingriffen wegen eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos und Wundheilungsstörungen Therapiepausen mit substanzbezogen unterschiedlicher Dauer nötig sein können. Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf die Empfehlungen der DGRh verwiesen (224).

Unter immunsuppressiver Therapie soll das erhöhte Infektionsrisiko der Patienten beachtet werden.	↑↑
--	----

Tabelle 5: Checkliste vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie

- Abschätzung des individuellen vorbestehenden Infektionsrisikos (wichtigste Risikofaktoren Alter, Krankheitsaktivität, Glucocorticoid-Therapie, Ko-/Multimorbidität, frühere schwere Infektionen)
- Aktualisierung des Impfstatus gemäß STIKO-Empfehlungen (obligatorisch Influenza, Pneumokokken, Tetanus – einmalig in Kombi mit Diphtherie/Pertussis). Auf ausreichenden Impfschutz ist auch während der Therapie zu achten (z. B. jährliche Influenza-Impfung).
- Screening auf latente Tuberkulose und Hepatitis B (bei tsDMARD und bDMARD)
- Zusätzliches Screening je nach individueller Anamnese (z. B. HIV)
- Einleitung einer Schutztherapie bei positivem Ausfall dieses Screenings (Tuberkulostatika bzw. antivirale Therapie)
- Aufklärung des Patienten bezüglich des erhöhten Infektionsrisikos und ggf. nötiger Therapiepausen
- Aushändigung von substanzbezogenem Informationsmaterial (siehe Kap. 4.1)

5.1.5.2 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 (225-227) und ist darüber hinaus mit dem Schweregrad der RA korreliert (228).

In einer Meta-Analyse von RCTs mit TNF-Inhibitoren wurde eine dosisabhängig erhöhte Rate an Malignomen gesehen (221). Andere Metaanalysen (209, 222, 229) und Daten aus großen europäischen Registern (230, 231) haben eine Malignom-Häufung unter bDMARDs nicht bestätigt. Sicherheitsbedenken sind heute kein Grund mehr, bDMARDs erst nach csDMARDs einzusetzen, da letztere nicht risikoärmer einzuschätzen sind.

Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie Informationsmaterial aus.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

Überwachen Sie die Therapie ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Zur Behandlung eines Patienten mit früher rheumatoider Arthritis gehört ein ausreichender Impfschutz gemäß den STIKO-Empfehlungen.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

5.2 Glucocorticoide (GC)

Die GC-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung in der Behandlung der ERA bewährt (232). Der Effekt setzt in der Regel rasch ein. Daher ist die überbrückende Gabe von GC eine Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der Effekt der csDMARDs einsetzt. Der symptomatische Effekt von GC ist dem von NSAR überlegen (233, 234). Als optimale GC-Startdosis haben sich in mehreren Studien täglich 30 mg Prednisolon erwiesen (193, 235); bisher ist aber nicht systematisch untersucht, ob bei niedrigerer Krankheitsaktivität ein ausreichender Effekt nicht auch mit 10 mg oder 20 mg erreicht werden kann. Die Startdosis kann daher individuell in einem Bereich von 10 und 30 mg Prednisolon pro Tag gewählt werden. Innerhalb von acht Wochen sollte in den Low-Dose-Bereich ($\leq 7,5$ mg Prednisolon/d) reduziert werden (193).

Für Patienten mit ERA ohne vorherige Therapie mit csDMARDs 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.

Ein Modified-Release-Prednisolon mit abendlicher Einnahme und nächtlicher Wirkstofffreisetzung führt im Vergleich zur Standard-Prednisolon-Gabe bei gleicher Dosierung zu einer signifikanten Verringerung der Morgensteifigkeit und kann deshalb bei Patienten, bei denen dieser Befund im Vordergrund steht, eine sinnvolle Alternative darstellen (236).

Nach zu schnellem Absetzen von GC besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes (237).

Bis zum Erreichen der Wirkung einer csDMARD-Therapie soll die Krankheitsaktivität mit einer Glukokortikoid-Therapie unterdrückt werden.

↑↑

Überschreiten Sie eine Startdosis von 30 mg Prednisolon-Äquivalent nur in Ausnahmefällen.

☑

5.2.1 Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der GC-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird (238), konnte bisher kein objektivierbarer Langzeiteffekt nachgewiesen werden. Studien, welche den HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 9.2) (239) zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen „step-down“-GC-Gabe (173). 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 (240). Bisher ist keine kontrollierte Studie publiziert, die belegt, welche Auswirkungen eine GC-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat. Die aktuellen EULAR Empfehlungen raten unter Berücksichtigung der unerwünschten Langzeitwirkungen (s. 5.2.3), die begleitende GC-Therapie nach drei bzw. spätestens sechs Monaten zu beenden (241).

Reduzieren Sie die Glukokortikoiddosis innerhalb von acht Wochen in den Low-Dose-Bereich ($\leq 7,5\text{mg/d}$ Prednisolon) und beenden Sie diese Therapie nach drei bis sechs Monaten.

☑

5.2.2 Radiologische Progression

Oral verabreichte GC verzögern relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung. Nach Absetzen der GC schreitet die Progression der Gelenkzerstörung nach den Ergebnissen früherer, noch ohne bDMARD, tsDMARD und moderne Therapiestrategien durchgeführter Studien fort (238, 240, 242-244). Neuere Studien zeigen, dass sich der GC-Effekt vor allem im ersten Halbjahr manifestiert (245). Ein Zusatznutzen der GC ab dem zweiten Behandlungsjahr bei optimierter DMARD-Therapie konnte bisher in keiner Studie gezeigt werden.

5.2.3 Unerwünschte Wirkungen

Systematische Übersichtsarbeiten von RCTs mit RA-Patienten jeder Erkrankungsdauer belegen, dass unter GC-Therapie das Risiko für Frakturen, Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt (234, 243).

Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die GC-Therapie der RA weitere unerwünschte Wirkungen auslöst; hierzu gehören u. a. Katarakte und avaskuläre Nekrosen (246-248).

Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor (13, 249). Dabei muss man allerdings berücksichtigen, dass Patienten, die Glucocorticoide erhielten, möglicherweise schwerer krank waren.

Sowohl die kumulative als auch die durchschnittliche GC-Dosis sind unabhängige, starke Prädiktoren der unerwünschten Effekte (248). Als bedenklich gilt ein Tagesdosisbereich über 5 mg (250). Studien mit längerer Beobachtungsdauer wären erforderlich, um den kumulativen Effekt einer niedrig dosierten GC-Gabe und der intermittierenden Gabe beurteilen zu können.

Bei Beginn einer GC-Therapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent und einem voraussichtlichen Therapiezeitraum von mindestens drei Monaten sollte initial eine Knochendichtemessung erfolgen und eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden. Als Grundtherapie wird neben Maßnahmen zur Verminderung der Risikofaktoren eine Vitamin-D-Gabe empfohlen sowie eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (s. Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften: [DVO-Leitlinie](http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf) (http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf))

Leiten Sie bei Beginn einer Glukokortikoidtherapie Maßnahmen zur Osteoporoseprophylaxe entsprechend der aktuellen DVO-Leitlinie ein.



5.2.4 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 DMARDs nicht angemessen erscheint

Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zur intraartikulären Therapie vor. Langzeiteffekte bezüglich der Funktion oder der radiologischen Progression solcherart behandelter Gelenke sind nicht untersucht.

Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen. Nach den Ergebnissen einer großen retrospektiven Untersuchung in Frankreich ist die Infektion als Komplikation der intraartikulären GC-Injektion sehr selten (1:77.000) (251). Abpunktieren der Gelenkflüssigkeit vor GC-Injektion führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls (252). Die körperliche Schonung nach Injektion in das Kniegelenk verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (253). Nach Injektion in das Handgelenk ist Ruhigstellung jedoch ungünstig (254).

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

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

Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende Besserung der Symptome in „Zielgelenken“ die intraartikuläre GC-Injektion.



5.3 Symptomatische analgetische Therapie

5.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden begleitend symptomatisch aufgrund ihrer schmerzlindernden Wirkung eingesetzt. Die am häufigsten eingesetzten nicht-selektiven NSAR sind Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Von den selektiven COX-2 (Cyclooxygenase-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.

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 (255, 256). Sie können ergänzend überbrückend bis zum Wirkungseintritt der DMARD-Therapie eingesetzt werden. Dabei ist die Wirksamkeit der selektiven COX-2-Hemmer mit der nicht-selektiver NSAR vergleichbar.

Die unerwünschten Wirkungen können ein wesentlicher limitierender Faktor einer Therapie mit nicht-selektiven NSAR oder selektiven COX-2-Hemmern sein. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind bestimmt durch die Dosis, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen, die Therapiedauer und durch bestimmte Risikofaktoren seitens der Patienten (257). Hiervon abhängig sollte die Wahl des NSAR ggf. in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor getroffen werden (257-259).

5.3.2 Nicht-Opiode

Auch Nicht-Opioidanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der frühen rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Es gibt Hinweise dafür, dass Paracetamol effektiv die Schmerzen bei Patienten mit RA lindern kann, jedoch in seiner Wirksamkeit den NSAR unterlegen ist (die durchgeführten Studien sind zum überwiegenden Teil alt und von mangelhafter methodischer Qualität (260-264)). Somit beschränkt sich der Einsatz von Paracetamol auf Ausnahmefälle, z.B. bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR.

5.3.3 Opioidanalgetika

Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten mit ERA. Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller bisher genannten symptomatischen Therapieoptionen gestellt werden; eine Kombination mit einem NSAR oder Nicht-Opioidanalgetika kann kurzzeitig (bis zu sechs Wochen) eingesetzt werden (265, 266).

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten mit ERA gerechtfertigt sein. Die Auswahl der einzelnen Substanzen sollte sich am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren. Nur starke Opiode übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit (267).

Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die nicht-selektiven NSAR bzw. die selektiven COX-2-Hemmer soweit wie möglich.



6 Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

6.1 Physiotherapie

Die Physiotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Patienten mit RA, auch mit ERA. Zentrale Elemente der Physiotherapie sind Sport- bzw. Bewegungsprogramme und physikalische Therapie, bei denen die Behandlung individuell auf die jeweilige Situation des Patienten angepasst wird. Für die Therapiesteuerung sind die Krankheitsaktivität, das Krankheitsstadium des Patienten, das Ausmaß der körperlichen Einschränkungen und die Prognose maßgeblich.

Im Speziellen wird angestrebt, Schmerzen und Schwellungen zu lindern und Gelenkmobilität, Kraft und Ausdauer zu steigern, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (268).

Die im Folgenden dargestellte Evidenz bezieht sich ausschließlich auf RA, da keine explizite Evidenz für die physiotherapeutische Behandlung der ERA zur Verfügung steht. Die bestehende Evidenz lässt sich aber nach Einschätzung der Kommission sehr gut auf die frühe RA übertragen.

6.1.1 Bewegungstherapie und Sporttherapie

Schonung und Ruhe haben mehr negative als positive Folgen für die meisten Patienten mit RA (269) und können zu zunehmender Schwäche und funktioneller Beeinträchtigung führen; dem wirkt die Bewegungstherapie entgegen (270-272).

Bewegungs- bzw. Sporttherapie 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 verbesserten o.g. funktionelle Defizite sich bei beiden Verfahren ähnlich (273). Zum Erhalt der Gelenkfunktion, der Muskelkraft und der Beweglichkeit ist eine regelmäßige Physiotherapie über die Erstverordnung hinaus sinnvoll, sodass fortlaufende Behandlungen einen nachhaltigen Behandlungserfolg ermöglichen können.

Im Rahmen der Sporttherapie werden dynamische Trainingsprogramme mit dem Ziel durchgeführt, die negativen Effekte der RA mit muskulärer Kraft, Ausdauer und aerober Kapazität (Belastbarkeit) des Patienten auszugleichen. Spezielle regelmäßige Kraft und/oder Ausdauertrainingsprogramme können die Muskelkraft und den Grad der funktionellen und psychischen Beeinträchtigung verringern ohne negative Effekte auf Schmerz, Krankheitsaktivität oder strukturelle Gelenkveränderungen zu haben. Krafttraining ist im Vergleich zu Ausdauertraining in Bezug auf Lebensqualität und Funktion effektiver (274-280). Dabei sollte das Training individuell auf die Fähigkeiten und Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten (281) und vor allem supervidiert und regelmäßig durchgeführt werden (282, 283).

Darüber hinaus können personalisierte Physiotherapie (Einzelbehandlung mit Anleitung zum Selbstmanagement mit dem Fokus auf Bewegungsinterventionen) bzw. Bewegungsinterventionen wie Stretching, Kraft- und/oder Ausdauertraining, Training im Wasser oder Tai Chi zur Linderung von Fatigue beitragen (284-287).

Die langfristige Compliance für regelmäßige Bewegungsübungen und körperliche Aktivität wird durch persönlichen Kontakt zu Therapeuten und zur Gruppe gestärkt (288, 289).

Ihre Patienten sollten regelmäßig dynamische Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchführen.	↑
--	---



Verordnen Sie allen Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------



6.1.2 Physikalische Therapie

Obwohl die Balneotherapie zu den ältesten Therapieformen der RA gehört, ist die Evidenz zur Effektivität spärlich. Die Autoren von zwei systematischen Übersichtsarbeiten zu Balneotherapie konnten nur geringe Effekte für eine Wirksamkeit im Vergleich zu keiner Intervention nachweisen und auch keine spezielle Anwendung favorisieren (290, 291).

Geringe Evidenz (nur ein RCT) gibt es für die Effektivität von Massagetherapie im Arm- bzw. Schulterbereich. In der einzig eingeschlossenen Studie von Field et al. (2013; (292)) konnten signifikante Verbesserungen in Bezug auf Schmerz, Griffkraft und der Range of Motion (ROM) durch Massagen mit mittlerem Druck nachgewiesen werden.

Trotz empirisch guter lokaler symptomatischer Wirkung der Kälteapplikation für akut entzündete Gelenke wird in einer systematischen Übersichtsarbeit die Datenlage für die Beurteilung der Kältetherapie als unzureichend eingeschätzt (293). Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kältetherapie gegenüber lokalen Kälteanwendungen konnte in einer einfach verblindeten kontrollierten Studie nicht gesichert werden (294).

Auch für Wärmeapplikation sowie zur Elektro- oder Laser-Therapie werden die Daten in Übersichtsarbeiten als unzureichend oder widersprüchlich eingeschätzt (293, 295-297); begrenzte Hinweise existieren lediglich für den symptomatischen Effekt von Wachsenwendungen, transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) und Ultraschalltherapie (298). Es liegt ein Cochrane Review vor (295), 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 zu einer größeren Zufriedenheit auf Seiten der Patienten. Die Studien sind sehr klein und methodisch von mittlerer Qualität.

6.2 Sport und körperliche Aktivität

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 zum Sport bzw. Training ist die individuelle Belastbarkeit auf jeden Fall zu berücksichtigen. Im akuten Schub sollten die Patienten ihre bisherige Sportart bzw. Bewegungsangebote schmerzadaptiert weiterführen. Regelmäßige Bewegungsangebote wie Kraft- und/oder Ausdauerprogramme, z.B. in Fitness-Studios oder Kurse in öffentlichen Bewegungsbädern, können zudem Schmerzen lindern und die Funktion verbessern (299).

Eine gute Möglichkeit, die körperliche Aktivität von Arthritis-Patienten zu erhöhen, kann Yoga sein. Hier gibt es gute Evidenz für positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität sowie physische und psychische Aspekte (300-302).

Für Tai Chi dagegen ist die Evidenz inkonsistent. Es liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zu Tai Chi bei RA ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer vor (303, 304). In einem Review wird eine Verbesserung der Beweglichkeit gesehen (303).

Fördern Sie die Motivation Ihrer Patienten zu sportlicher Aktivität und Bewegung. Einschränkungen in Bezug auf bestimmte Sportarten sind nicht erforderlich.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------



6.3 Ergotherapie

Ergotherapie ist eine wichtige Säule in der Versorgung von Patienten mit einer ERA. In der Therapie werden individuell bedeutsame Alltagshandlungen geübt und ggf. Kompensationsstrategien erlernt, damit der Klient diese (wieder) bestmöglich ausführen kann; Hilfsmittel werden angepasst, der sichere Umgang mit ihnen trainiert und Adaptionen der persönlichen Umwelt (häuslich, ggf. beruflich) vorgenommen. Individuelle Beratung und Schulung (Arbeitsplatzberatung, Gelenkschulung) gehören bei drohender Einschränkung der Handfunktion, der Alltagsaktivitäten und/oder der beruflichen Tätigkeit zu einer klientenzentrierten, alltags- und betätigungsorientierten Ergotherapie. Ziel ist, Menschen mit früher RA dabei zu unterstützen, ihre Handlungsfähigkeit im Alltag, ihre gesellschaftliche sowie berufliche Teilhabe und ihre Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern.

Nach den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit liegt jedoch begrenzte Evidenz für den Nutzen einer umfassenden Ergotherapie bei Patienten mit RA vor, definiert als eine Verbesserung des Funktionsstatus (305, 306). Bei Analyse der Einzelmaßnahmen lässt sich allein für die Anleitung zum gelenkschonenden Verhalten ein Effekt belegen; auch hier ist verbesserte Funktionalität das Resultat. Lamb et al. (2015; (307)) zeigen in einer jüngeren randomisiert kontrollierten Studie auf, dass individuelle Übungsprogramme für die oberen Extremitäten die Handfunktionen positiv beeinflussen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Cima et al. (2013; (308)), die eine verbesserte Funktionalität und eine größere Handkraft durch Übungsprogramme nachweisen. Dogu et al. (2013; (309)) belegen, dass isometrische und isotonische Übungsprogramme nicht nur die Handkraft und -funktion verbessern, sondern auch die Krankheitsaktivität sowie Schmerzen vermindern. Der Nutzen von Gelenkschienen wird unterschiedlich beurteilt und ist nicht durch Studien hoher Qualität belegt (310). Es existieren Hinweise für einen begrenzten Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion. Orthesen sind individuell anzufertigen und nach Gebrauchskontrolle anzupassen.

In Bezug auf ergotherapeutische Interventionen am Arbeitsplatz weisen Baldwin et al. (2012; (311)) in einer über zwei Jahre angelegten randomisiert kontrollierten Studie verminderte krankheitsbedingte Einschränkungen am Arbeitsplatz sowie eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Verminderung von Schmerzen nach. Diese Ergebnisse werden durch Macedo et al. (2009; (312)) untermauert, deren Studienergebnisse nahelegen, dass arbeitsplatzbezogene Interventionen zum Erhalt der Erwerbstätigkeit beitragen und Arbeitsunfähigkeit verringern.

Alle Patienten mit Einschränkung der Handfunktion, der Alltagsaktivitäten und/oder der beruflichen Tätigkeit sollten Ergotherapie erhalten.	↑
--	---

6.4 Orthopädische Schuhversorgung

Neben der Beachtung von gutem Schuhwerk, welches ausreichend Komfort, Mobilität und Stabilität bietet, ist bei anhaltenden Fußbeschwerden unter geringer Krankheitsaktivität nach den Hilfsmittelrichtlinien die Verordnung von individuell angefertigten orthopädischen Schuheinlagen bzw. Schuhen durch fachkundige Verordner sinnvoll. Hierdurch können die Schmerzen und die Druckbelastung auf den Vorfuß reduziert werden (313-317). Eine eindeutige Verbesserung auf die Funktion des Fußes (Gangart und -geschwindigkeit) konnte nicht nachgewiesen werden (315, 318). Weiterhin ist nicht geklärt, inwieweit typische, im Verlauf neu auftretende bzw. die Progredienz bereits bestehender Fehlstellungen des Rück- oder Vorfußes protrahiert werden können.

Stellen Sie Ihre Patienten mit Fußbeschwerden trotz ansonsten ausreichender Therapie einem Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vor.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Bei Fußbeschwerden kann die adäquate Einlagen- bzw. Schuhversorgung zu einer Schmerzlinderung führen.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

6.5 Psychologische Interventionen

Psychologische Interventionen sollen vor allem durch eine günstige Beeinflussung von psychischer Stabilität, körperlicher Aktivität, aktivem Coping-Stil und Stress die Verminderung von Schmerz, Behinderung und Krankheitsaktivität unterstützen. Wesentliche Formen im Rahmen von Selbsthilfeangeboten sowie Psychotherapie sind multimodale kognitiv-behaviorale Interventionen, Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigungsprogramme außerhalb und innerhalb der Patientenschulung (s. Kapitel 4.1). Psychologische Interventionen haben ihre Effektivität in zahlreichen Studien (RCTs und Meta-Analysen) nachgewiesen u. a. bzgl. Coping, Selbstwirksamkeit, körperliche Aktivität, Schmerz, Behinderung im Alltag und reduzierter Krankheitskosten (319-329).

Patienten sollten zur Senkung des Schmerzerlebens, zur Steigerung des Aktivitätsniveaus und zur Förderung der Krankheitsbewältigung psychotherapeutische Interventionen (insbesondere aus dem Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie) erhalten.



7 Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis

7.1 Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Diäten, Mind-Body-Medizin

Es liegen zwei ältere systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zur Anwendung der Akupunktur bei RA (ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer) vor (330, 331). Beide zeigten bei heterogener Studienlage keinen signifikanten Effekt bezüglich klinischer Endpunkte (meist Schmerzscores) gegenüber Placebo oder anderen Interventionen.

Zur Effektivität von TCM (traditionelle chinesische Medizin)-Kräutertherapien bei RA gibt es keine systematischen Übersichtsarbeiten. Kontrollierte Studien zu verschiedenen Rezepturen von nachvollziehbarer, höherer Qualität liegen aktuell weder aus dem Gebiet des Ayurveda noch der TCM vor. Eine systematische Übersichtsarbeit zur ayurvedischen Behandlung bei RA sieht keine ausreichende Evidenz für einen Nutzenbeleg (332).

Zur Anwendung von Phytotherapeutika bei RA liegen zwei ausführliche systematische Übersichtsarbeiten vor (333, 334). Da für die meisten pflanzlichen Arzneien/Wirkstoffe entweder nur einzelne oder zwei Studien vorlagen, wurde die Evidenzlage als kritisch bewertet. Auch die Studienqualität und/oder die Probandenzahl waren meist nicht ausreichend. Die Analysen ergaben jedoch eine mögliche Evidenz (moderate Qualität) für Gamma-Linolensäure-haltige Öle (Nachtkerzenöl, Johannisbeer-, Borretsch-Samenöl) zur Symptomlinderung. Unerwünschte Nebenwirkungen bei Einnahme solcher Öle waren im Vergleich zu Placebo nicht signifikant.

Einen Spezialfall stellt die Dreiflügelfrucht (*Tripterygium Wilfordii* HOOK.F. (TwHF)) dar, die in China sehr verbreitet zur Behandlung der RA eingesetzt wird. Sie wird in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und zunehmend auch zur Behandlung der RA eingenommen. In Deutschland ist die Dreiflügelfrucht nicht als Arznei zugelassen. Die Studienlage ist unzureichend und beschränkt sich fast ausschließlich auf China mit schlechter zugrunde liegender Studienqualität. Zurzeit liegen zwei Metaanalysen vor (335, 336). TwHF wurde einerseits ergänzend zu Methotrexat verabreicht und soll zusätzlich Symptomlinderung bewirkt haben, nur eine der Studien war von guter Qualität. Andere Studien verglichen TwHF mit konventioneller Medikation: im direkten Vergleich war TwHF Sulfasalazin und Placebo überlegen, im indirekten Vergleich noch anderen Entzündungshemmern oder Immunmodulatoren. Die Dreiflügelfrucht ist eine Giftpflanze, also nicht frei von unerwünschten Wirkungen, diese bleiben jedoch im Allgemeinen hinter denen der synthetischen DMARDs zurück (337).

Zu einer homöopathischen Behandlungsoption bei RA liegt ein fünfarmiges, doppelblindes RCT von hoher Qualität vor (338). Ergebnis der Studie war, dass einzig die homöopathische Konsultation einen nicht unerheblichen statistisch relevanten positiven Einfluss auf die RA (DAS28, Schwellung, Schmerz, Stimmung) aufweisen konnte.

Eine Aussage über die Wirksamkeit spezieller Diäten bei RA ist wegen fehlender valider Evidenz nicht möglich. Ein Cochrane-Review liegt vor, die aufgenommenen Studien sind heterogen und z. T. schlecht berichtet (339).

Verfahren der Mind-Body-Medizin sind für die Behandlung der RA wenig beforscht. Eine Übersichtsarbeit (334) fand zwei RCTs zu Meditation und progressiver Muskelentspannung. Es zeigten sich keine überzeugenden Ergebnisse, aber auch keine Nebenwirkungen.

Für eine Anwendung spezieller komplementärer Verfahren (Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Diäten, Phytotherapie, Homöopathie, Mind-Body-Medizin) kann aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen werden.



7.2 Nahrungsergänzungen

Jiang et al. 2016 beschreiben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit 18 RCTs zum Einfluss von Fischöl, i.e. marinen n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (n-3 PUFA) auf die Eikosanoid-Konzentration, davon fünf RCTs bei RA. Die Sub-Gruppenanalyse der RA-Studien ergab eine signifikante Reduktion von Leukotrien B4 (LTB4) unter Supplementierung (340). 2012 hatten Miles et al. 23 RCTs zu marinen mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei RA untersucht. Die Heterogenität (Dauer, Dosierung, Ölsorte etc.) der Studien ließ keine Metaanalyse zu, die Studienqualität (Jadad Score) war gut bis mittelgradig. Festgestellt wurde eine moderate Evidenz bei Verbesserung von Schmerz, Morgensteifigkeit, Gelenkschwellung und Krankheitsaktivität (341).

Es liegen zudem neuere einzelne RCTs zu marinen Ölen vor, die obige Ergebnisse bestätigen (z. B. Olendzki 2011) (342). Bei dem RCT von Proudman et al. 2015 konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Einnahme von 10 mL/d Fischöl (hohe Dosierung vs Minimaldosierung, doppelblind) ein Ansprechen (Remission, Response etc.) einer Triple-DMARD-Basistherapie bei neu aufgetretener RA signifikant verbessern konnte (343, 344).

Omega-3-Fettsäuren können Symptome der RA lindern.



8 Patientenleitlinie

Die Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ hat das Ziel, dass in Deutschland alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten. Über eine frühzeitige angemessene Versorgung können eine bessere Prognose und Lebensqualität der Betroffenen erreicht werden. Wichtig sind dabei ein rechtzeitiges Erkennen und Deuten von Krankheitszeichen und der frühzeitige Beginn einer spezifischen Therapie.

Begründung der Patientenversion der Leitlinie: Die vorliegende Patienteninformation dient dazu, Sie, die Patienten, verständlich über das Krankheitsbild, die diagnostischen Maßnahmen und die Therapiemöglichkeiten zu informieren. Mit diesen Informationen soll Ihnen die Möglichkeit gegeben werden, gemeinsam mit Ihrem Arzt aktiv an Ihrer Behandlung teilzuhaben. 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 vier Fragen: „Was bedeutet die Erkrankung für mich?“, „Was verbirgt sich hinter einer Rheumatiden Arthritis?“, „Was kann mein Arzt für mich tun?“ „Was kann ich selber tun?“.

8.1 Was bedeutet die Erkrankung für mich?

Bei Ihnen wurde die Diagnose Rheumatoide Arthritis (RA) 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 fallen, wenn nicht sogar unmöglich werden. Im Laufe der Zeit können weitere Gelenke betroffen sein. Manchmal steht auch ein allgemeines Krankheitsgefühl im Vordergrund. All das kann Ihre Lebensqualität mehr oder weniger einschränken. Die Krankheit kann bei jedem Einzelnen sehr unterschiedlich verlaufen.

Die Leitlinie klärt die Ärzte über diese Frühsymptome auf, die genutzt werden um die Diagnose der Erkrankung zu sichern.

8.2 Was verbirgt sich hinter einer RA?

Das Krankheitsgeschehen und die Abläufe im Körper sind nicht einfach zu verstehen. Wir möchten Sie ermuntern, mehr darüber zu verstehen und zu wissen, weil Sie dann besser nachvollziehen können, wieso der Arzt Medikamente oder weiterführende Therapien, wie zum Beispiel Physiotherapie, Ergotherapie und andere, verordnet.

Bei einer RA handelt es sich

- a) um eine systemische, d. h. den ganzen Körper betreffende, Entzündung.
- b) Die Krankheit zeigt sich vor allem an den Gelenken.
- c) Es handelt sich 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 Polyarthritits“ (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 chronisch entzündliche Erkrankung der Gelenke.
- g) Frühe RA bedeutet, dass häufig noch keine bleibenden Gelenkschäden aufgetreten sind.

8.2.1 Das Gelenk

Ein Gelenk ist die Verbindung zweier Knochen. Es besteht zumeist aus einem Gelenkkopf und einer Gelenkpfanne, die zueinander passen und gegeneinander beweglich sind. Mit den Gelenken sind die Bewegungen unseres Körpers überhaupt erst möglich. Die Gelenkflächen sind mit Knorpel überzogen, welcher als Gleitfläche und Stoßdämpfer zwischen den Knochen wirkt. 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“.

8.2.2 Auslöser der RA

Die Ursache der RA ist bis heute nicht vollständig geklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Eine große Bedeutung hat im Krankheitsprozess unser Immunsystem, welches uns vor Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze etc.), Fremd- und Schadstoffen von außen, aber auch vor Fremd- und Schadstoffen aus dem eigenen Körper stammend (entartete Zellen, innere Keime), schützt. Die „Waffe“ unseres Immunsystems, um gefährliche Eindringlinge unschädlich zu machen, ist die Entzündung. In der Regel bemerken wir nichts von der Arbeit unseres Immunsystems, was ein Zeichen eines gut funktionierenden Immunsystems ist.

Bekannt ist, dass im Immunsystem, wenn auch sehr selten, Erkennungsfehler passieren können. Wenn unser 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 diese Autoimmunität an der Gelenkinnenhaut. Hier kommt es zu einer chronischen Entzündung.

8.2.3 Folgen einer unbehandelten RA

Bleibt eine RA unbehandelt, dann kann die chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut auf die umliegenden Strukturen wie Knorpel, Knochen und Weichteilgewebe übergreifen und diese zerstören. Knorpel und Knochen werden angegriffen, was Gelenkbewegungen sehr erschwert bis unmöglich macht. Die Folgen können Fehlstellungen der Gelenke und Verformungen sein. Die Gelenke verlieren unbehandelt im Verlaufe weniger Jahre ihre Funktion, was zu starken Beeinträchtigungen im Alltag führen kann.

8.2.4 Ziel der Therapie

Das Ziel der Therapie heißt „Remission“. Remission bedeutet, dass die Entzündung kontrolliert ist und es damit nicht zu weiteren Gelenkzerstörungen kommt. Dies bedeutet, dass die Krankheit unter Kontrolle ist und ruht. Dieses Therapieziel ist heute für viele Betroffene erreichbar.

8.2.5 So früh wie möglich zum Rheumatologen

Wird die Krankheit in den ersten sechs Monaten der Krankheitszeichen (Symptome) wie Gelenkschmerzen und vor allem Gelenkschwellungen sicher diagnostiziert und eine Basistherapie begonnen, besteht die beste Aussicht auf eine sog. Remission. In diesem Zeitraum sind die Gelenke durch die Entzündung noch nicht unwiderruflich angegriffen. Spätfolgen 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) dringend empfohlen.

8.2.6 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 vorhersagbar. Die Entzündung, das Vorliegen verschiedener Laborparameter (siehe Kap. 8.3.2.) sowie die Dauer bis zur Einleitung einer Basistherapie spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

8.3 Was kann mein Arzt für mich tun?

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

8.3.1 Körperliche Untersuchung durch den Rheumatologen

Der Arzt untersucht Sie körperlich und tastet dabei die Gelenke ab und unterscheidet eine entzündliche Schwellung von z. B. einer knöchernen Auftreibung, wie sie häufig bei der Arthrose (degenerative Gelenkveränderung ohne primäre Entzündung) 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 entzündlich-rheumatische Erkrankung hat oder hatte.

8.3.2 Labor

8.3.2.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG oder BKS)

Die BSG ist eine Untersuchung unseres Blutes, die durch einen erhöhten Wert relativ einfach einen entzündlichen Prozess in unserem Körper aufzeigen kann. Allerdings ist sie dabei nicht charakteristisch für eine bestimmte Form einer Entzündung. Im Gegenteil, sie kann auch bei vielen anderen Erkrankungen erhöht sein, ohne dass sich eine Ursache dafür findet. Auf der anderen Seite schließt eine normale BSG einen entzündlichen Vorgang im Körper nicht aus.

8.3.2.2 C-reaktives Protein (CRP)

Der CRP Wert ist ebenfalls ein Hinweis auf eine Entzündung. Dieser Wert ist z. B. auch bei Infektionen erhöht. Das CRP deutet etwas sicherer und schneller als die BSG auf eine Entzündung hin.

8.3.2.3 Rheumafaktor (RF)

Der RF ist ein Autoantikörper gegen bestimmte körpereigene Eiweiße und ist bei vielen Patienten mit RA im Blut nachweisbar. Allerdings haben auch etwa 1/3 der Patienten mit RA keinen RF. Ebenso gibt es Menschen, bei denen ein RF nachgewiesen wird, die aber keine RA haben. Mit der Bestimmung des RF kann man die Diagnose RA wahrscheinlicher machen, aber weder beweisen noch ausschließen.

8.3.2.4 Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)

Hierzu zählen die sogenannten CCP-Antikörper, mutierte MCV-Antikörper, nicht mutierte MCV-Antikörper und Antikörper gegen citrulliniertes Fibrinogen. Am häufigsten werden in der Praxis CCP-Antikörper bestimmt. Er richtet sich gegen bestimmte körpereigene Strukturen (körpereigene Proteine). Sind die CCP-Antikörper erhöht, ist dies ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer frühen RA und ein Hinweis auf den möglichen Krankheitsverlauf sowie das Risiko für eine Gelenkzerstörung.

8.3.3 Bildgebung

8.3.3.1 Röntgen

Bereits zu Beginn der RA werden die Hände und Füße mittels Röntgenaufnahmen untersucht, um den Ausgangszustand der Gelenke abzubilden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden diese Untersuchungen in bestimmten Situationen wiederholt, um den Erfolg der Therapie zu überprüfen und die Prognose besser beurteilen zu können. Röntgenaufnahmen können allerdings nur einen bereits eingetretenen Gelenkschaden abbilden, den man heute vollständig verhindern will und zumeist auch kann. Für die kurzzeitige Verlaufskontrolle werden heute häufiger andere bildgebende Verfahren eingesetzt (z. B. Sonographie, siehe unten), da diese die Entzündungsreaktion deutlich sensitiver erfassen können.

8.3.3.2 Sonographie

Die Sonographie benutzt Ultraschallwellen, die sich im Gewebe ausbreiten und dort von den verschiedenen Gewebearten unterschiedlich reflektiert werden. Die Ultraschalluntersuchung der Gelenke lässt den Rheumatologen Entzündungen der Gelenke (Arthritis) oder Sehnenscheiden (Tendovaginitis) schneller und genauer erkennen als mittels Röntgenuntersuchung. Sie dient heute häufig auch zur Therapiekontrolle, da sie sehr sensitiv entzündliche Veränderungen der Gelenke erfassen kann. Die Sonographie wird heute von vielen Rheumatologen sehr regelhaft eingesetzt und unterstützt dabei anstehende Therapieentscheidungen.

8.3.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie)

Eine MRT ist ein Schnittbildverfahren, das mittels eines Magnetfeldes, also ohne Röntgenstrahlen, die verschiedenen Gewebearten mit und ohne Kontrastmittel sehr klar darstellen kann. Weichteilschwellungen und frühe Knochenveränderungen können im Gegensatz zum konventionellen Röntgen gut erkannt werden und können somit ebenfalls Hinweise auf eine frühe RA liefern. Allerdings können auch einige Gesunde typische Veränderungen zeigen. Die MRT wird heute noch nicht flächendeckend eingesetzt.

8.3.3.4 Skelettszintigraphie

Die Szintigraphie ist ein bildgebendes Verfahren unter Verwendung von radioaktiven Substanzen, die sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Halbwertszeit) wieder im Körper abbauen und ausgeschieden werden. Dem Patienten wird ein radioaktives Arzneimittel (Tracer) intravenös gespritzt, um anschließend die Verteilung und Anreicherung des Tracers im Gewebe und im Knochen darzustellen. Die Szintigraphie spielt heute für die frühe Diagnose der RA keine wichtige Rolle, da sie sehr frühe Veränderungen häufig nicht gut erkennen und nicht immer zwischen einer entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankung unterscheiden kann.

8.4 Prinzipien der Therapie

Wie in Kapitel 8.2.4 und 8.2.5 beschrieben, ist das Ziel der Therapie die Remission. Um dieses Ziel zu erreichen, ist in erster Linie der frühzeitige Beginn einer medikamentösen Therapie sehr wichtig. Darüber hinaus sind aber auch nicht-medikamentöse Therapien wie zum Beispiel Physiotherapie, Ergotherapie und Sport, aber auch psychologische Unterstützung und Patientenschulungen wichtige Bausteine in der gesamten Therapie.

8.4.1 Medikamentöse Therapie

Basistherapie: Bei der Basistherapie kommen langfristig wirkende Antirheumatika zum Einsatz. Das heißt, die Wirkung dieser Medikamente tritt erst nach einigen Wochen bis Monaten ein. Sie werden mit „DMARD“ abgekürzt. DMARD steht hierbei für „disease-modifying-anti-rheumatic drug“, krankheitsmodifizierende Medikamente. Sie haben häufig keine direkte Wirkung auf die Symptome einer RA. Sie verändern den Verlauf der Erkrankung, indem sie an den Entzündungsprozessen im Immunsystem ansetzen, den Entzündungsprozess verlangsamen und im besten Fall

zum Stillstand bringen, worauf in der Folge die Symptome zurückgehen. Je früher Sie ein Basistherapeutikum erhalten, umso besser kann es wirken. Bei den DMARDs werden csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs unterschieden.

- a) csDMARDs sind sogenannte konventionelle synthetische (steht in diesem Zusammenhang für künstlich hergestellt) DMARDs (auch klassische DMARDs genannt). Zu ihnen zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Cyclosporin und Azathioprin, MTX stellt das Mittel der ersten Wahl dar. Es greift in den Folsäure-Stoffwechsel ein und sorgt darüber dafür, dass es das gegen sich selbst arbeitende Immunsystem in seiner Fähigkeit dämpft.
- b) bDMARDs sind sogenannte biologische (steht in diesem Zusammenhang für biotechnologisch hergestellt) DMARDs wie Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Sarilumab, Rituximab. Sie richten sich gegen bestimmte Botenstoffe der Entzündung im Körper (z. B.: Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin-1 und -6) und unterdrücken so die Entzündungsreaktion.
- c) tsDMARDs sind sogenannte zielgerichtete synthetische DMARDs wie Baricitinib oder Tofacitinib. Sie heißen auch Januskinase-Inhibitoren und richten sich zielgenau gegen die Produktion der entzündlichen Botenstoffe in den Zellen selbst.

Glukokortikoide („Cortison“): Glukokortikoide 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.

Cortison-tabletten werden meist in den frühen Morgenstunden eingenommen, um die körpereigene Hormonproduktion möglichst wenig zu beeinträchtigen. Da die Wirkung der Basistherapeutika (s. o.) gelegentlich erst mehrere Wochen oder Monate nach der ersten Gabe eintreten kann, ist zu Beginn der Erkrankung der Einsatz von Cortison häufig sinnvoll, um die Entzündung in den Gelenken bereits früh zu hemmen. Cortison lindert rasch die Symptome. Wenn das Basistherapeutikum wirkt, sollte die Cortisongabe in Absprache mit dem Arzt langsam reduziert und ganz ausgeschlichen werden.

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

Cortison sollte nicht als Dauertherapie dienen und zeitnah (max. 3-6 Monate) nach Beginn der Therapie wieder beendet werden. Bei dauerhaft hohem Cortisonbedarf sollte eine Umstellung oder Anpassung der Basistherapie diskutiert werden.

Schmerzmittel: Schmerzmittel sind insbesondere in akuten Schüben unter Umständen unumgänglich und zudem sinnvoll, da sie zum Teil auch entzündungshemmend wirken. Sie lassen sich grob in nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Nichtopioide und in Opioide unterteilen.

NSAR = Nicht-steroidale (= ohne Cortison) Antirheumatika wirken entzündungshemmend und schmerzstillend. Sie haben keinen Einfluss auf den Verlauf der Entzündung, sondern wirken rein symptomatisch. Dennoch gibt es Belege, dass durch ihren Einsatz die Gelenksteifigkeit ab- und die Beweglichkeit zunehmen.

Unter dem Einsatz von NSAR kann es zu unerwünschten Wirkungen besonders an Magen-Darm, Nieren und Herz kommen. Daher ist es wichtig, bei dem Einsatz dieser Medikamente ihre Vorerkrankungen und andere Medikamente zu berücksichtigen. Es ist sinnvoll bei der RA eine möglichst niedrige und noch wirksame Dosis der NSAR einzunehmen. Zu den NSAR gehören z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Indometacin. Wenn Ihre DMARD Behandlung gut anspricht - und Sie dann keine Schmerzen oder Morgensteifigkeit mehr haben -, können Sie die NSAR auch vollständig absetzen.

Zu den Nichtopioiden zählt zum Beispiel Paracetamol. Es ist in der Wirksamkeit bei der RA den NSAR unterlegen, kommt jedoch dann zum Einsatz, wenn NSAR nicht vertragen werden oder Kontraindikationen gegen NSAR bestehen. Auch hier liegt eine rein symptomatische Wirkung vor.

Opioide sind ebenfalls rein symptomatisch wirksam. Sie sollten erst zum Einsatz kommen, wenn alle anderen Schmerzmittel ohne Erfolg eingesetzt oder nicht vertragen wurden. Die Auswahl der einzelnen Substanzen aus der Gruppe der Opiode sollte sich am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren. Opiode spielen heute durch die zahlreichen und guten DMARD Therapien eine immer kleinere Rolle und werden nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

Hinweis zum Einsatz der DMARD Therapien, ihrer Überwachung und zu unerwünschten Wirkungen finden Sie auf den Therapie-Überwachungsbögen der einzelnen Medikamente im Internet:

<https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieüberwachung/Therapieüberwachungsbögen.html>

8.4.2 Die Wahl des passenden Medikaments

Zu Beginn einer RA weiß man als Patient und als Arzt oft nicht, wie der Verlauf über die Jahre sein wird. Unabhängig davon ist eine frühe Behandlung mittels DMARD besonders wirksam. Man sollte sich also möglichst früh zu dieser entscheiden – und nicht erst nach ein oder zwei Jahren, nachdem man seinen bisherigen Verlauf erlebt hat.

Die Wahl des für sie passenden Medikaments hängt dann von zahlreichen Faktoren ab: Ihrer individuellen Prognose, der vorliegenden Krankheitsaktivität, möglichen anderen Vorerkrankungen (z. B. von Infektionserkrankungen wie Tuberkulose), bekannten und unerwünschten Reaktionen ihrerseits auf bestimmte Medikamentengruppen (z. B. in Form von Allergien) und ganz persönlichen Faktoren ihres Lebens (z. B. bestehender Kinderwunsch oder konkrete Familienplanung).

Sollte eine Anpassung der ersten Therapie von Nöten sein, werden DMARDs zumeist kombiniert, da sie sich in ihrer Wirksamkeit gegenseitig verstärken. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Erzielen einer Remission. Ganz konkret bedeutet dies, dass beim Einsatz eines tsDMARDs oder eines bDMARDs in der Regel mit einem csDMARDs (zumeist Methotrexat) kombiniert werden sollte.

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

8.4.3 Nicht-Medikamentöse Therapie

8.4.3.1 Multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation

Wichtig ist für die Behandlung der RA, dass möglichst alle Fachrichtungen, die für die Versorgung der Betroffenen hilfreich sein können, zusammen ihren Beitrag leisten. Diese multidisziplinäre Versorgung ist sowohl in der ambulanten als auch stationären Behandlung und Rehabilitation bedeutsam. Hieran beteiligt sind internistisch und orthopädisch tätige Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, und Psychologen. Ziel ist es, die individuellen medizinischen, psychosozialen, arbeitsbezogenen, verhaltenstherapeutischen und ggf. krankheitsbezogenen finanziellen Probleme als Team aufzugreifen. Eine medizinische Rehabilitation ermöglicht die Weichenstellung für anschließende Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (berufliche Rehabilitation), die die Rückkehr ins Erwerbsleben nach einer möglicherweise längeren Krankheitsphase mit Arbeitsunfähigkeit unterstützen können.

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

Sport: Bei früher RA und fehlender funktioneller Einschränkung können prinzipiell alle Sportarten durchgeführt werden. Letztlich ist Sport sicher und gefährdet ihre Gelenke nicht. Im Gegenteil vermehren sich zunehmend die Hinweise, dass sportliche Aktivität die Erkrankung positiv beeinflusst und unterstützt. Sport sollte Spaß machen.

Balneotherapie: Die Balneotherapie gehört zu den ältesten Therapieformen der RA. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es allerdings nur wenig Hinweise für eine Wirksamkeit. Spezielle Anwendungen können nicht empfohlen werden, auch wenn es im Einzelfall sicher positive Effekte gibt.

Thermotherapie: Erfahrungsgemäß nützt die lokale Kälteanwendung zur Linderung der Beschwerden bei einer akuten Entzündung in einzelnen Gelenken. Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kältetherapie (sog. Kältekammern) gegenüber lokalen Kälteanwendungen ist nicht gesichert.

Ergotherapie: Die Ergotherapie erhält die Beweglichkeit der Gelenke und die Muskelkraft der Hände. Sie lernen und üben, Ihre Gelenke im häuslichen, aber auch beruflichen Alltag schonend einzusetzen. Sie bekommen eine Vorstellung von Hilfsmitteln, die Ihnen Alltagsaktivitäten erleichtern, und Schmerzen vermindern können, wie z. B. Öffner für Flaschen, Marmeladengläser, Stiftverdickungen und Griffe für Kämmen, Zahnbürsten und Messer sowie Scheren mit automatischem Öffnungsmechanismus.

Orthopädische Schuhversorgung: Bei einer RA 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.

8.4.3.2 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.

8.4.3.3 Ergänzende Verfahren

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

Das gilt für alle ergänzende Verfahren wie Akupunktur (chinesische Heilkunst), Ayurveda (indische Heilkunst), Diät, Homöopathie, Phytotherapie (Heilpflanzen), Radon-Therapie (schwach radioaktives Edelgas), TaiChi (chinesische Bewegungstherapie), TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation = Elektrotherapie), Nahrungsergänzungen. Sprechen Sie in jedem Fall ergänzende Therapien mit Ihrem Rheumatologen ab.

8.4.3.4 Patienteninformation / Patientenschulung / Partizipative Entscheidungsfindung: Was kann ich selber tun?

Informieren Sie sich über Ihre Erkrankung und machen Sie sich über seriöse Quellen schlau (s. Kap. 8.4.3.5). Patientenschulungen helfen Ihnen dabei, geben Ihnen die nötigen Informationen über Ihre Erkrankung und tragen zudem zur Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigung bei. Diese Schulungen sind ein wesentlicher Bestandteil Ihrer multidisziplinären Versorgung und wurden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Rheuma-Liga entwickelt.

Sie sind in Ihrem Behandlungsprozess ein gleichberechtigter Partner Ihres Arztes (das sog. Prinzip der Partizipativen Entscheidungsfindung). Je besser Sie über Ihre Erkrankung und die Zusammenhänge zwischen Symptomen, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten aber auch –notwendigkeiten informiert sind, umso besser können sie aktiv und gleichberechtigt mit ihrem Arzt über die Behandlung entscheiden.

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. Dies kann dazu beitragen, negative seelische Folgen der Erkrankung zu vermindern. Ein neues Selbstbewusstsein im Umgang mit Ihrer Erkrankung trägt zum Erhalt Ihres seelischen Wohlbefindens und der Freude am Leben bei.

Umfassende Informationen und Hilfe zur Selbsthilfe erhalten Sie z.B. über die Deutsche Rheuma-Liga (www.rheuma-liga.de)

8.4.3.5 Weitere Unterstützung und Informationen

www.dgrh.de

www.rheuma-wegweiser.de

www.rheuma-liga.de

www.rheumanet.org

www.patienten-information.de/

www.gesundheitsinformation.de/

8.5 Dokumentation der Krankheitsaktivität

Von Beginn der Erkrankung an sollte möglichst alle drei Monate Ihre Krankheitsaktivität und der Verlauf Ihrer Erkrankung dokumentiert werden. Hierzu werden verschiedene Scoringssysteme (z. B. Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) oder Simplified Disease Activity Index (SDAI)) eingesetzt. Diese Werte, die sich aus der Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Ihrem Befinden und ggf. durch Entzündungswerte errechnen lassen, dienen dazu, Ihr Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen. So wird auch eine Remission festgestellt.

8.6 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. Auch Fieber kann vor allem unter einer Cortison Therapie und unter DMARD Behandlung ein Warnsignal sein.

8.7 Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen

Vor dem Termin:

- Vergegenwärtigen Sie sich genau ihre Beschwerden und nehmen Sie alle medizinischen Unterlagen mit.
- Es kann hilfreich sein, den Arztbesuch schriftlich vorzubereiten.
- Schreiben Sie sich Fragen auf und ordnen Sie sie nach Ihrer persönlichen Wichtigkeit.

Während des Termins:

Lassen Sie sich ihre Diagnose, die anstehenden Untersuchungen und 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 ein paar Tage Bedenkzeit. Manchmal kann auch eine Zweitmeinung weiterhelfen.

Nach dem Termin:

- 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 ehrlich. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wenn Sie eine alternative Heilmethode ausprobieren möchten.

9 Anhang

9.1 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 (39).

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	Symptombdauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes Gelenk	<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 Gelenke		<input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1-3 kleine Gelenke	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4-10 kleine Gelenke	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> >10 Gelenke; ≥ 1 kleines				5

Ergänzende Erläuterungen:

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

9.2 Health Assessment Questionnaire (HAQ): Fragebogen zum Gesundheitszustand

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
1. Ankleiden und Körperpflege					
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Aufstehen					
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Essen und Trinken					
Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie einen neuen Milchkarton (TetraPak) öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Gehen					
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
Können Sie fünf Treppenstufen hochgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bitte kreuzen Sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie üblicherweise benutzen:

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel) | <input type="checkbox"/> Gehwagen |
| <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl | <input type="checkbox"/> Krücken |
| <input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken | <input type="checkbox"/> Rollstuhl |
| <input type="checkbox"/> Stock | <input type="checkbox"/> andere |

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

- Anziehen und Körperpflege Aufstehen Essen Gehen

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
5. Hygiene					
Können Sie sich ganz waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Erreichen von Gegenständen					
Können Sie einen ca. 2 kg schweren Gegenstand (z. B. eine große Tüte Zucker) von einer Stelle über Kopfhöhe herunterheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Fußboden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Greifen und Öffnen					
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Konservengläser öffnen, die schon einmal offen waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Andere Tätigkeiten					
Können Besorgungen machen und einkaufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Haus- oder Gartenarbeiten verrichten (z.B. Staubsaugen, Unkraut jäten)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bitte kreuzen Sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeiten benutzen:

- Erhöhter Toilettensitz Badewannensitz Badewannenhandgriff Greifhilfen mit langem Handgriff

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

- Hygiene Erreichen von Gegenständen Greifen und Öffnen 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.

9.3 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. Sie haben drei Antwortmöglichkeiten: 1 Ja: Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen; 2 Ja, aber mit Mühe: Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen; 3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe: Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft.

	ja	mit Mühe	nein
1 Können Sie ein 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 m 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

	ja	mit Mühe	nein
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
Σ			

9.4 Klinische Aktivitätsscores

9.4.1 Disease Activity Score 28 (DAS28) (345)

Composite Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität in den letzten 7 Tagen durch den Patienten selbst auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-100 mm) und aktuellen serologischen Entzündungszeichen (BSG in mm/h, CRP in mg/l), gemäß folgender Formel:

$$\text{DAS28 (BSG)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VASpat}$$

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times \text{VASpat} + 0,96$$

DAS28: > 5,1: hohe Krankheitsaktivität, < 3,2 niedrige Krankheitsaktivität, < 2,6 Remission

9.4.2 Simple Disease Activity Index (SDAI) (346)

Summen Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VASarzt) und durch den Patienten selbst (VASpat) auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-10 cm) und des CRP in mg/dl gemäß folgender Formel:

$$\text{SDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{VASpat} + \text{VASarzt} + \text{CRP [mg/dl]}$$

SDAI >26: hohe Krankheitsaktivität, >11 ≤ 26: mittlere Krankheitsaktivität, 3,4 – 11,0 niedrige Krankheitsaktivität, < 3,3 Remission

9.4.3 Clinical Disease Activity Index (CDAI) (347)

Summen Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VASarzt) und durch den Patienten selbst (VASpat) auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-10 cm) gemäß folgender Formel:

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{VASpat} + \text{VASarzt}$$

CDAI >22: hohe Krankheitsaktivität, >10 - 22: mittlere Krankheitsaktivität, 2,9 – 10,0 niedrige Krankheitsaktivität, < 2,8 Remission

Zur klinischen Aktivitätseinschätzung erfolgt bei der RA die Beurteilung folgender 28 Gelenke (28-JC, siehe Abbildung 1) hinsichtlich Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit:

Schultern (2), Ellenbogen (2), Handgelenke (2), Fingergrundgelenke (MCP) (10), Fingermittelgelenke (PIP) (10), Kniegelenke (2).

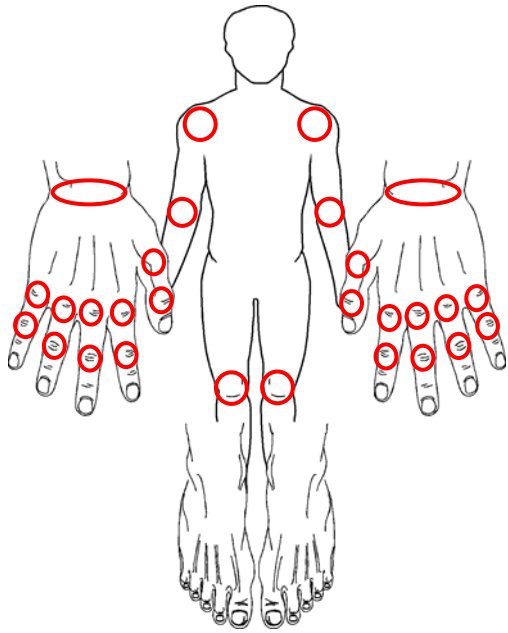


Abbildung 1: Gelenke des 28-Joint-Counts (28-JC)

9.5 ACR/EULAR Definitionen einer Remission der rheumatoiden Arthritis in klinischen Studien (126)

9.5.1 Boolesche Definition:

Zu jedem Zeitpunkt muss der Patient alle folgenden Punkte erfüllen:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ≤ 1 †
- Anzahl der geschwollenen ≤ 1 †
- C-reaktives Protein ≤ 1 mg/dl
- Patientenselbsteinschätzung der Krankheitsaktivität ≤ 1 (auf einer Skala von 0-10)‡

9.5.2 Indexbasierte Definition:

Der Patient muss zu jedem Zeitpunkt einen Simplified Disease Activity Index Score (SDAI) von ≤ 3.3 haben.§

- † Bei druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken kann die Verwendung eines 28-Joint Count (s. Abbildung 1) andere aktiv beteiligte Gelenke, insbesondere an Füßen und Sprunggelenken, übersehen, so dass es besser ist, Füße und Knöchel bei der Beurteilung der Remission mit einzubeziehen.
- ‡ Für die Beurteilung der Remission empfehlen wir folgende Darstellung und Wortlaut für das "Global assessment": Eine horizontale 10 cm lange visuelle Analog- oder Likert-Skala mit dem besten Urteill und niedrigsten Wert auf der linken Seite und dem schlechtesten Urteil und höchsten Wert auf der rechten Seite. Wortlaut der Frage „Patient global assessment“: "In Anbetracht all der Aspekte, wie sich Ihre Arthritis auf Sie auswirkt: wie fühlt sich Ihre Arthritis heute an?" (Skala sehr gut bis sehr schlecht). Für die Gesamtbeurteilung durch den behandelnden Arzt/Assistenten: "Wie beurteilen Sie die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten?" (Skala nicht aktiv bis sehr aktiv).
- § siehe 9.4.2

9.6 Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie

9.6.1 ACR-Response-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 Schmerzes (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.

9.6.2 EULAR-Response-Kriterien

Den EULAR-Kriterien liegt die Interpretation der Veränderungen der Werte des DAS28 (Disease Activity Score) zu Grunde, der Folgendes beinhaltet:

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

DAS28-Werte > 2,8 reflektieren üblicherweise eine Krankheitsaktivität, welche die Aufnahme in klinische Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Basistherapeutika zulässt.

Interpretation der Veränderung der DAS28-Werte:

DAS28 Verbesserung →	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
Aktueller DAS28			
≤ 3.2	good response	moderate response	no response
> 3.2 and ≤ 5.1	moderate response	moderate response	no response

> 5.1	moderate response	no response	no response
-------	-------------------	-------------	-------------

9.6.3 Radiologische Progression

Zwei Score Systeme werden im Wesentlichen verwendet: Sharp Method und Larsen Methode (134).

9.7 Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)

<https://www.dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieüberwachung/Therapieüberwachungsbögen.html>

9.8 Abkürzungsverzeichnis

ACPA	anti-citrullinierte Peptid-Antikörper
ACR	American College for Rheumatology (amerikanische Fachgesellschaft für Rheumatologie)
Ak	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper
bDMARDs	biologische DMARDs - Biologika
boDMARDs	biologische Originalpräparate
bsDMARDs	sog. Biosimilars
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclische citrullinierte Peptide
CCP-Ak	Antikörper gegen cyclisches Citrullinpeptid
CDAI	clinical disease activity index - klinischer Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken und ohne Laborwerte
COX-2	Cyclooxygenase-2

CRP	C-reaktives Protein
CSA	Clinically Suspect Arthralgia - klinisch suspekter Arthralgie
csDMARDs	konventionelle synthetische DMARDs (v.a. MTX)
DAS28	Disease Activity Score - Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	distale Interphalangealgelenke - Finger- und Zehenendgelenke
DMARD (pl. DMARDs)	Disease Modifying Antirheumatic Drug(s), krankheitsmodifizierende Medikamente ("Basistherapie")
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERA	Early Rheumatoid Arthritis - frühe rheumatoide Arthritis
EULAR	European League Against Rheumatism (europäische Fachgesellschaft für Rheumatologie)
FFbH	Funktions-Fragebogen Hannover – Patientenfragebogen zu körperlichen Fähigkeiten
GC	Glucocorticoide (Cortison)
HAQ	Health Assessment Questionnaire – Fragebogen zum gesundheitlichen Befinden des Patienten
HG	Handgelenke
HLA	humanes Leukozyten Antigen
IL-1	Interleukin 1 (Entzündungs-Zytokin)
IL-6	Interleukin 6 (Entzündungs-Zytokin)
IgM	Immunglobulin M
JC	Joint Count - Ermittlung der Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke bei der rheumatologischen Untersuchung (JC28 bei 28 untersuchten Gelenken)
MCP	Metacarpophalangealgelenke - Fingergrundgelenke
MCV	mutiertes citrulliniertes Vimentin
MRT	Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)

MTP	Metatarsophalangealgelenke - Zehengrundgelenke
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika - cortisonfreie Rheumamedikamente
OR	Odds-Ratio
PIP	proximale Interphalangealgelenke - Fingermittelgelenke
PWD	Power-Doppler
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
RCT	randomized clinical trial - randomisierte, klinische Studie
RF	Rheumafaktor(en)
ROM	Range of Motion
SDAI	Simplified Disease Activity Index - vereinfachter Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
SF-36	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SLE	systemischer Lupus erythematoses
STIKO	ständige Impfkommission
STRUPI	strukturierte Patienteninformation (Patientenschulungsprogramm)
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha (Zytokin)
tsDMARDs	zielgerichtete synthetische DMARDs (z.Zt. die JAK-Inhibitoren)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9.9 Glossar

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide / Proteine – Überbegriff für → CCP- und → MCV-Ak
Analgesie	Aufhebung der Schmerzempfindung, z.B. durch Medikamente (→ Analgetika)
Analgetika	Schmerzmittel
Anamnese	Krankheitsvorgeschichte
Antigen (Ag)	Eiweißstoffe von Zellen (Gewebe) oder Erregern, die eine Gegenreaktion des Immunsystems (→ Antikörper) auslösen können
Antikörper (Ak)	Eiweiße, die das Immunsystem bildet, um → Antigene zu binden
Arthritis	Gelenkentzündung
Arthrose	Gelenkverschleiß
Autoantikörper	Antikörper, die gegen ein körpereigenes Antigen reagieren
Autoimmunität	Reaktion des Immunsystems mit Immunzellen und → Antikörpern gegen körpereigene Strukturen (→ Antigen)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit, auch BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), unspezifischer Entzündungsmarker
CCP/CCP-Ak	Cyclisch citrulliniertes Peptid, Antikörper gegen diese Peptide sind ein spezifischer Labormarker für eine RA.
CDAI	clinical disease activity index - klinischer Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken und ohne Laborwerte
chronisch	lang andauernd
Chronische Polyarthritis	alte Bezeichnung für rheumatoide Arthritis (siehe → chronisch, → Polyarthritis)
Cortison	Eigtl. körpereigenes Hormon der Nebennierenrinde (→ Steroide), welches als Medikament (→ Prednison, Prednisolon) je nach Dosis stark entzündungshemmend wirkt. Je höher und länger es dosiert wird, umso mehr überwiegen die schädlichen Wirkungen („Nebenwirkungen“) einer Cortisonbehandlung.
CRP	C-Reaktives Protein, unspezifischer Entzündungsmarker (Laborwert). Sensitiver als die BSG.

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
DAS28	Disease Activity Score - Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug = Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente = Basistherapie
Ergotherapie	Therapieform, bei der Einschränkungen der Bewegung und allgemeinen Funktionsfähigkeit durch Hilfsmittel, Umwelanpassung, Schulung und Kompensationsstrategien ausgeglichen, und Alltagsaktivitäten trainiert werden.
Erosion	Knochendefekt durch rheumatische Entzündung des Knorpels und des Knochens (Synovitis)
Fatigue	Müdigkeit, Abgeschlagenheit
frühe rheumatoide Arthritis (ERA)	(Engl.: early rheumatoid arthritis): → RA, die nicht länger als 2 Jahre besteht, sehr frühe RA (very early, VERA), wenn nicht länger als 6 Monate.
Glucocorticoid	Oberbegriff für die verschiedenen Cortisontypen
Halbwertszeit	Zeitspanne, in der eine Substanz zur Hälfte zerfallen/abgebaut ist
Immunsuppression	Unterdrückung des Immunsystems
Immunsystem	Abwehrsystem des Körpers zum Schutz vor körperfremden (Erreger) oder schädlicher körpereigener Zellen und Eiweiße
Indikation	rechtfertigende Grundlage für die Wahl einer Therapie
interdisziplinär	Austausch zwischen zwei oder mehreren (medizinischen) Disziplinen (siehe auch → multidisziplinär)
Inzidenz	Zahl des Neuauftretens einer Diagnose in der Bevölkerung (z. B. neu an RA Erkrankte im Jahr bezogen auf 100.000 Einwohner)
Joint count (JC)	Ermittlung der Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke bei der rheumatologischen Untersuchung (JC28 bei 28 untersuchten Gelenken)
Komorbiditäten	Begleiterkrankungen neben der Haupterkrankung (z. B. bei RA: Osteoporose, Bluthochdruck).
Kontraindikation	Gegenanzeige aufgrund einer möglichen Gefährdung (siehe → Indikation)
Krankheitsschaden	(Engl. Damage). Irreversible (nicht wieder heilende) Schäden die durch eine Erkrankung oder deren Therapie entstehen (wie z. B. Narben, Arthrosen)

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
MCV	Mutiertes citrulliniertes Vimentin, Antikörper gegen MCV sind ähnlich den → CCP-Ak
Monarthritis	Entzündung nur <u>eines</u> Gelenkes
Mortalität	„Sterberate“ = Anzahl der Todesfälle einer Erkrankung bezogen auf die Gesamtanzahl der Todesfälle in der Bevölkerung (wenn doppelt so viele Patienten mit einer Erkrankung im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden versterben, hat diese Erkrankung einer 2-fache Mortalität). Im Gegensatz dazu ist die „Sterblichkeit“ (Letalität) das Verhältnis der Todesfälle zur Anzahl der Erkrankten (Wahrscheinlichkeit an der Erkrankung zu sterben).
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (Kernspintomographie)
multidisziplinär	viele Fachrichtungen und Therapeuten einschließend. (siehe auch → interdisziplinär)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika, cortisonfreie Rheuma-Schmerzmittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac)
Oligoarthritis	(gr. oligo=wenige) Entzündung weniger (1-4) Gelenke
Partizipative Entscheidungsfindung	Entscheidung von Arzt und Patient nach <i>gemeinsamer</i> Abwägung des „Für und Wider“ (z. B. im Hinblick auf das Ziel der Behandlung)
Physiotherapie	Krankengymnastik, Bewegungstherapie
Polyarthritis	(gr. poly=viele) Entzündung vieler (5 und mehr) Gelenke.
Prävalenz	Vorhandensein einer Diagnose in der Bevölkerung (z. B. Anzahl der Patienten mit RA in Deutschland)
Prednisolon, Prednison	Entzündungshemmendes Medikament (→ Cortison, → Glucocorticoide)
Prognose	(ärztliche) Abschätzung des zukünftigen Krankheitsverlaufes (Vorhersage)
RA	Rheumatoide Arthritis
Rehabilitation	Gezieltes Behandlungsprogramm (Übung, Training, Schulung, Information) zur Wiederherstellung oder Besserung der körperlichen und seelischen Gesundheit bzw. deren Fähigkeiten
Remission	Krankheitszustand ohne Symptome und ohne Aktivität der Erkrankung (Beschwerden, die durch einen → Krankheitsschaden entstanden sind, können fortbestehen).
RF	Rheumafaktor, Eiweiß (Antikörper), der im Blut bestimmt wird. Relativ spezifischer Laborwert für eine RA

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
	(siehe auch → CCP-Ak, ACPA)
rheumatoid	zum rheumatischen Formenkreis gehörend
rheumatoide Arthritis (RA)	häufigste, → chronische, entzündliche Erkrankung vieler Gelenke (→ Polyarthritis). Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA werden (i.a.) erfüllt, zumeist auch bei der ERA.
Scoringssysteme	Beurteilung und Einteilung von Krankheitsbildern anhand von Skalen und Punktwerten
SDAI	Simplified Disease Activity Index - vereinfachter Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
Steroid	Stoffklasse der Lipide, aus denen viele Hormone gebildet werden. Oft (ungenau) als Überbegriff für → Cortison verwendet.
Symptom	Krankheitszeichen
Synovialis	Gelenkinnenhaut
Synovialitis/Synovitis	Entzündung der Gelenkschleimhaut mit Ergussbildung (Schwellung) im Gelenk
systemisch	den ganzen Körper betreffend
Tracer	radioaktiv markierte Substanz
Treat-to-Target (T2T)	konsequente Steigerung der Therapie bis zum Erreichen einer Remission oder, wenn eine solche unrealistisch ist, einer niedrigen Krankheitsaktivität
undifferenzierte Arthritis (UA)	→ Arthritis, bei der (noch) keine diagnostische Zuordnung möglich ist
Zytokin	Zelleiweiß als Botenstoff

9.10 Kommissionsmitglieder

Gudrun Baseler (Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung, Patientenversion), Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband, Maximilianstraße 14, 53111 Bonn

Dr. med. Oliver Funken (Versorgungspfad Allgemeinmedizin), Niedergelassener Allgemeinmediziner, Koblenzer Str. 1A, 53359 Rheinbach

Stephan Heberger (Versorgungspfad Allgemeinmedizin), Niedergelassener Allgemeinmediziner, Bürgermeister-Panzer-Str. 24, 83629 Weyarn

PD Dr. med. Uta Kiltz (Treat-to-Target), Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie, Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Claudiusstr. 45, 44649 Herne

Dr. phil. Petra Klose (Komplementäre Verfahren), Wissenschaftliche Koordinatorin an der Klinik für Naturheilkunde und integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Medizinische Fakultät, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Naturheilkunde, Am Deimelsberg 34a, 45276 Essen

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

Prof. Dr. med. Jost Langhorst (Komplementäre Verfahren), Chefarzt, Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Buger Straße 80, 96049 Bamberg

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

Dr. rer. medic. Renée Oltman (Ergotherapie), Deutscher Verband der Ergotherapeuten e. V., Becker-Göring-Str. 26/1, 76307 Karlsbad-Ittersbach

Prof. Dr. med. Bernd Richter (Methodik), Leiter der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institut für Allgemeinmedizin, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Matthias Schneider (Leitlinienkoordinator, Epidemiologie, Krankheitsverlauf, Prognose), Direktor der Poliklinik und des Funktionsbereichs für Rheumatologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Sebastian Seitz (Orthopädie), Marienhospital (Klinikum Hochsauerland GmbH), Klinik für Orthopädie, Goethestraße 15, 59755 Arnsberg

Dr. med. Philipp Sewerin (Dokumentation, Bildgebung, Sport), Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Arbeitsgruppe Bildgebung in der Rheumatologie, Poliklinik für Rheumatologie, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Christof Specker (Epidemiologie, Prognose, Diagnose und Prognose), Direktor der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, KEM - Kliniken Essen-Mitte, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Pattbergstraße 1-3, 45239 Essen

Reina Tholen (Physiotherapie, Sport, Unterstützung: Evidenztabelle, RoB- und AMSTAR-Bewertungen), Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V., Deutzer Freiheit 72-74, 50679 Köln

M.A. Christiane Weseloh (Systematische Literaturrecherche, Unterstützung Leitlinienkoordination), Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh), Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C, 10179 Berlin

Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft (Psychologie), Psychologisches Institut, Abteilung für Klinische Psychologie, Psychotherapie und Experimentelle Psychopathologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Wallstraße 3, 55122 Mainz

9.11 Darlegung potenzieller 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	
Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	AbbVie, Novartis, Grünenthal
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Advisory Board AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Medizin Verlag Stuttgart, Steigerwald Arzneimittelwerk, Repha, Ferring Arzneimittel, Sanofi
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	UCB 06.2017-06.2019 SLE and Patient reported UCB 2017 – 31.12.2018 Study SL0023 Chugai 16.05.17 – 14.05.2018 Rheum. Arthritis Projektplanung & Projektkonzeption etc. AbbVie 03.07. – 31.11.2017 Rheumapreis 2017; Moderation etc. GlaxoSmithKline 2016-2018 SABLE Advisory Board
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	AbbVie, Celgene, Chugai, Janssen-Cilag, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi-Genzyme, UCB
Prof. Dr. med. Christof Specker	AbbVie, Janssen-Cilag, Chugai, MSD, Novartis, UCB, Lilly, Boehringer Ingelheim

Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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	
Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	AbbVie, MSD, Novartis, UCB, Janssen, Chugai
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Vorträge AbbVie, BMS, Medac, MSD, Pfizer, Roche, UCB, Lilly
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Falk Foundation, MSD, Repha, Celgene, Dr. Willmar Schwabe, AbbVie
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	MSD 01.07.2015, 30.11.2016, 13.+14.01.2017, 28.06.2017 Abbott 05.08.2015, 12.10.2015, 11.08.2016 AbbVie 03.02.2016, 19.03.2016, 11.10.2016 Pfizer 07.02.2015, 06.02.2016, 28.01.2017 GlaxoSmithKline 03.09.2015 UCB 17.04.2015 UCB 13.05.2015, 03.09.2015, 08.12.2015

	Roche 18.01.2015, 27.01.2016, 18.07.2016 AstraZeneca 14.10.2015, 24.10.2015, 11.11.2016 Lilly 20.05.2015, 17.02.2016, 21.09.2016, 14.02.2017, 07.09.2017, 29.09.2017 Lilly 2015-2016 Janssen-Cilag 16.04.2015 Sanofi-Aventis 18.03.2016, 16.12.2016 Rheum. Fortbildungsakademie 22.06.2016 Chugai 02.09.2016 UCB 14.10.2016 Celgene 13.11.2016 Novartis 14.11.2016, 06.11.2017 Boehringer Ingelheim 07.12.2016, 27.10.2017 Bristol-Myers Squibb 29.09.-30.09.2017
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	AbbVie, Celgene, Chugai, Janssen-Cilag, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi-Genzyme, UCB
Prof. Dr. med. Christof Specker	AbbVie, Bund Deutscher Internisten, Chugai, Celgene, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Klinikverbund Wuppertal, Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr, KV Westfalen-Lippe, KV Nordrhein, Ludwig Max. Universität München, Lukaskrankenhaus Neuß, MSD, Novartis, Pfizer, Rheumatologische Fort-bildungsakademie, Rheumazentrum Ruhrgebiet, UCB
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	Freiberufliche Tätigkeit als Redakteurin health&media
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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	
-----------------	--

Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	Biogen
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Drittmittelstudien AbbVie, Roche
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Steigerwald Arzneimittelwerk, Falk Foundation, Techlab, Dr. Willmar Schwabe, Repha
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	UCB: Lula GSK: Lula AbbVie: D-KUR
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	AbbVie, Pfizer
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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

Name des Autors	
Gudrun Baseler	nein

Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	nein
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	nein
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	nein
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	nein
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	nein
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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

Name des Autors	
Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein

PD Dr. med. Uta Kiltz	nein
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	nein
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	nein
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	nein
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Name des Autors	
Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	nein
Dr. phil. Petra Klose	nein

Prof. Dr. med. Klaus Krüger	nein
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	nein
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	nein
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	nein
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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

Name des Autors	
Gudrun Baseler	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband Beisitzerin im Bundesvorstand (bis Ende 2018)
Dr. med. Oliver Funken	DEGAM-Leitliniengruppe
Stephan Heberger	DEGAM-Leitlinienkommission
PD Dr. med. Uta Kiltz	DGRh Mandatsträger Leitlinie frühe RA und axiale SpA der DGRh Moderation Leitlinie PMR

Dr. phil. Petra Klose	Gesellschaft für Phytotherapie
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	DGRh
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde Gesellschaft für Phytotherapie
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation
Dr. Renée Oltman	Deutscher Verband der Ergotherapeuten
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	DGRh
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	DGOU DGO DGORh
Dr. med. Philipp Sewerin	DGRh DGIM BDRh
Prof. Dr. med. Christof Specker	DGRh, BDI
Reina Tholen	Deutscher Verband für Physiotherapie
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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

Name des Autors	
Gudrun Baseler	nein

Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	nein
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	nein
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Integrative Medizin und Naturheilkunde
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	nein
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	nein
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

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

Name des Autors	
Gudrun Baseler	MKK Mühlenkreiskliniken
Dr. med. Oliver Funken	Freiberufler
Stephan Heberger	Selbstständig niedergelassener FA für Allgemeinmedizin

PD Dr. med. Uta Kiltz	Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne
Dr. phil. Petra Klose	Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Innere Medizin, Naturheilkunde und Integrative Medizin
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Selbstständig
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde
Dr. med. Monika Lelgemann	Gemeinsamer Bundesausschuss Berlin
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Dr. Renée Oltman	Hochschule für Gesundheit, University of Applied Sciences, Bochum Deutscher Verband der Ergotherapeuten
Prof. Dr. med. Bernd Richter	Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	Klinikum Arnsberg Klinikum Bad Bramstedt Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf
Dr. med. Philipp Sewerin	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf
Prof. Dr. med. Christof Specker	Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Evang. Huyssenstiftung, Essen Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, St. Josef Krankenhaus Essen-Werden, Universitätsmedizin Essen
Reina Tholen	Physio Deutschland Deutscher Verband für Physiotherapie
Christiane Weseloh	DGRh
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bewertung: Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Name des Autors	
Gudrun Baseler	nein
Dr. med. Oliver Funken	nein
Stephan Heberger	nein
PD Dr. med. Uta Kiltz	nein
Dr. phil. Petra Klose	nein
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	nein
Prof. Dr. med. Jost Langhorst	nein
Dr. med. Monika Lelgemann	nein
Prof. Dr. med. Wilfried Mau	nein
Dr. Renée Oltman	nein
Prof. Dr. med. Bernd Richter	nein
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	nein
Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	nein
Dr. med. Philipp Sewerin	nein
Prof. Dr. med. Christof Specker	nein
Reina Tholen	nein
Christiane Weseloh	nein
Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	nein

10 Literatur

1. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? Zeitschrift für Rheumatologie 2016;75:346-53.
2. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. Zeitschrift für Rheumatologie 2016;75:819-27.
3. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:733-45.
4. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. International journal of molecular sciences 2014;15:22279-95.
5. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Arthritis care & research 2013;65:71-7.
6. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. European Journal of Epidemiology 2018;33:415-23.
7. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis & Rheumatism 2010;62:1576-82.
8. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis in the southern part of Denmark from 1995 to 2001. The open rheumatology journal 2007;1:18-23.
9. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017;76:948-59.
10. 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, England) 2000;39:603-11.
11. Verstappen SM. Outcomes of early rheumatoid arthritis--the WHO ICF framework. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27:555-70.
12. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, Dixey J, Andrew Walsh D, Kiely P, et al. Secular changes in clinical features at presentation of rheumatoid arthritis: Increase in comorbidity but improved inflammatory states. Arthritis care & research 2017;69:21-7.
13. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. Annals of the rheumatic diseases 2015;74:415-21.

14. Meune C, Touzé 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, England)* 2009;48:1309-13.
15. Radovits BJ, Franssen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2010;62:362-70.
16. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:1055-9.
17. 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. *The Journal of rheumatology* 1994;21:1620-5.
18. 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 and rheumatism* 2001;44:1033-42.
19. Bukhari MaS, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: Results from a large observational inception study. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:46-53.
20. 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:R592-603.
21. Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: Another reason to just say no. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:10-3.
22. Nielen MMJ, 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:1199-204.
23. Nyhäll-Wåhlin BM, Jacobsson LTH, Petersson IF, Turesson C, group Bs. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:601-6.
24. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:1731-6.
25. 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;43:155-63.
26. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52:856-67.

27. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2002;16:707-22.
28. van der Helm-van Mil AHM, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: How to guide individual treatment decisions. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:433-40.
29. van der Helm-van Mil AHM, 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;58:2241-7.
30. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:357-65.
31. 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. *Clinical and experimental immunology* 2004;135:173-80.
32. 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 and rheumatism* 1998;41:1072-82.
33. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: Does a window of opportunity exist? Results on the leiden early arthritis clinic and espoir cohorts. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:806-12.
34. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *British Journal of Rheumatology* 1995;34 Suppl 2:87-90.
35. Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: Rationale and current approach. *The Journal of rheumatology Supplement* 1998;53:13-9.
36. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:1771-4.
37. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: A window of opportunity? *Arthritis and rheumatism* 2002;46:283-5.
38. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:290-7.
39. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:1580-8.
40. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 acr/eular classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:114-23.

41. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, 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, England)* 2002;41:246-52.
42. Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, Rincheval N, Combe B, van der Helm-van Mil AH. Defining erosive disease typical of ra in the light of the acr/ular 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:590-5.
43. 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. *The Journal of rheumatology* 2009;36:1387-90.
44. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;47:155-65.
45. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, van der Woude D, Ménard 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:188-93.
46. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lütke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:2503-11.
47. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, Stoeken-Rijsbergen G, van der Voort EI, Toes RE, et al. Diagnostic value of anti-mcv antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:730-2.
48. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvst 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. *The Journal of rheumatology* 2008;35:1002-8.
49. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-mcv and anti-ccp antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2015;74:911-8.
50. Luime JJ, Colin EM, Hazes JMW, 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:337-44.
51. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, 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 and rheumatism* 2008;58:36-45.
52. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:345-51.

53. van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TWJ, 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 and rheumatism* 2009;60:2232-41.
54. 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;146:797-808.
55. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: Accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 2010;152:456-64; W155-66.
56. 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, England)* 2002;41:809-14.
57. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:453-8.
58. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PKE, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do acpa discriminate and predict ra in the general population: A study based on 12 590 population-representative swedish twins. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:119-25.
59. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, Geborek P, Karlsson JA, Petersson IF, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: Results from the swefot trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 75(2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/369/CN-01164369/frame.html>
60. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:196-201.
61. Rönnelid 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:1744-9.
62. van Boekel MAM, Vossenaar ER, van den Hoogen FHJ, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: Specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87-93.
63. 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;50:709-15.

64. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:380-6.
65. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and iga rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:2741-9.
66. 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 research & therapy* 2009;11:R146.
67. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:212-7.
68. 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). *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63:1085-9.
69. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas 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. *Clinical rheumatology* 2007;26:1111-8.
70. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *The Journal of rheumatology* 2002;29:2278-87.
71. 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). *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:384-90.
72. 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. *The Journal of rheumatology* 2007;34:839-47.
73. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2008;22:1019-44.
74. Joshua F, Edmonds J, Lassere M. Power doppler ultrasound in musculoskeletal disease: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006;36:99-108.
75. Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H. [color doppler sonography for investigation of peripheral joints and ligaments]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2010;69:164-70.

76. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: A comparative study between clinical examination and ultrasound. Journal [serial on the Internet]. 2013 Date; 72(5): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/980/CN-00916980/frame.html>.
77. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. Omeract rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of mri acquisitions, joint pathology definitions, and the omeract ra-mri scoring system. The Journal of rheumatology 2003;30:1385-6.
78. Baker JF, Ostergaard M, Emery P, Hsia EC, Lu J, Baker DG, et al. Early mri measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: Secondary analysis from a large clinical trial. Journal [serial on the Internet]. 2014 Date; 73(11): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/269/CN-01122269/frame.html>
79. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. Eular definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017;76:491-6.
80. Härter M. [shared decision making--from the point of view of patients, physicians and health politics is set in place]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2004;98:89-92.
81. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, Eich W. Partizipative entscheidungsfindung (pef) – patient und arzt als team. PPMp - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie 2016;66:195-207.
82. Loh A, Simon D, Kriston L, Härter M. Patientenbeteiligung bei medizinischen entscheidungen. Dtsch Arztebl International 2007;104:1483-.
83. Wiek D BP, Clausen J Patientenbeteiligung an forschungsprojekten: Die forschungspartner der deutschen rheuma-liga. Zeitschrift fur Rheumatologie 2016;75:236-.
84. Allam A, Kostova Z, Nakamoto K, Schulz PJ. The effect of social support features and gamification on a web-based intervention for rheumatoid arthritis patients: Randomized controlled trial. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date; 17(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/185/CN-01111185/frame.html>.
85. Cheung PP, Lahiri M, Teng GG, Lim AY, Lau TC, Lateef A, et al. A randomized controlled trial for improving patient self-assessment of synovitis in rheumatoid arthritis with education by ultrasonography: The raeus study. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date; 54(7): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/087/CN-01086087/frame.html>.
86. Fraenkel L, Matzko CK, Webb DE, Oppermann B, Charpentier P, Peters E, et al. Use of decision support for improved knowledge, values clarification, and informed choice in patients with rheumatoid arthritis. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date; 67(11): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/736/CN-01105736/frame.html>.
87. Gronning K, Skomsvoll JF, Rannestad T, Steinsbekk A. The effect of an educational programme consisting of group and individual arthritis education for patients with polyarthritis--a randomised controlled trial. Patient education and counseling 2012;88:113-20.

88. Homer D, Nightingale P, Jobanputra P. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction. Journal [serial on the Internet]. 2009 Date; 7(2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/343/CN-00719343/frame.html>.
89. John H, Hale ED, Treharne GJ, Kitas GD, Carroll D. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural patient education intervention vs a traditional information leaflet to address the cardiovascular aspects of rheumatoid disease. Journal [serial on the Internet]. 2013 Date; 52(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/527/CN-00863527/frame.html>.
90. Lovisi Neto BE, Jennings F, Barros Ohashi C, Silva PG, Natour J. Evaluation of the efficacy of an educational program for rheumatoid arthritis patients. Journal [serial on the Internet]. 2009 Date; 27(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/210/CN-00705210/frame.html>.
91. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Coker B, Choy E, Bearne LM. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. Journal [serial on the Internet]. 2014 Date; 66(2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/532/CN-00978532/frame.html>
92. Ndosu M, Johnson D, Young T, Hardware B, Hill J, Hale C, et al. Effects of needs-based patient education on self-efficacy and health outcomes in people with rheumatoid arthritis: A multicentre, single blind, randomised controlled trial. Journal [serial on the Internet]. 2016 Date; 75(6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/404/CN-01158404/frame.html>
93. Niedermann K, Buchi S, Ciurea A, Kubli R, Steurer-Stey C, Villiger PM, et al. Six and 12 months' effects of individual joint protection education in people with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. Scandinavian journal of occupational therapy 2012;19:360-9.
94. Pot-Vaucel M, Aubert MP, Guillot P, Glemarec J, Berthelot JM, Le Goff B, et al. Randomised study versus control group of customised therapeutic education for patients in follow-up for rheumatoid arthritis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme 2016;83:199-206.
95. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2001;60:924-7.
96. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: Clinical acr remission and radiographic non-progression. Annals of the rheumatic diseases 2011;70:1292-5.
97. 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. The Journal of rheumatology 1995;22:2208-13.
98. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: A multicentre real life prospective study. Annals of the rheumatic diseases 2013;72:858-62.
99. 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. The Journal of rheumatology 2000;27:623-9.

100. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: Results of a systematic review informing the 2016 update of the eular recommendations for the management of early arthritis. *RMD open* 2017;3:e000406.
101. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2008;61:4-12.
102. 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. *The Journal of rheumatology* 2000;27:2360-6.
103. Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JMW, et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of hla class ii antigens with progression of joint damage. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:899-905.
104. Lukas C, Combe B, Ravaud P, Sibilia J, Landew R, van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the etude et suivi des polyarthrites indifferenciees recentes (study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1804-11.
105. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä 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 and rheumatism* 2002;46:894-8.
106. Soderlin MK, Bergman S. Absent "window of opportunity" in smokers with short disease duration. Data from barfot, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2160-8.
107. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: The earlier the better to prevent joint damage. *RMD open* 2015;1:e000057.
108. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YP, Groenendaal JH, Han KH, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: A randomized trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 164(8): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41648>.
109. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes REM, van der Heijde D, 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 & Rheumatism* 2009;60:2262-71.
110. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, Helm-van Mil AHM. Clinical trials aiming to prevent the development of rheumatoid arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification; a trial performed in uapatient as example. *Journal [serial on the Internet]*. 2017 Date; 68: Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41688>.
111. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HMJ, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:1424-32.

112. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:889-94.
113. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;59:468-77.
114. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:3-15.
115. Möttönen 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 and rheumatism* 1996;39:996-1005.
116. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis and rheumatism* 1993;36:297-306.
117. Tjhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JMW, Van Den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2002;47:525-31.
118. 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;35:475-82.
119. 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. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:82-5.
120. 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 and rheumatism* 1989;32:1505-14.
121. 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 (Clinical research ed)* 1998;316:965-9.
122. Ayhan F. Long-term effects of comprehensive inpatient rehabilitation on function and disease activity in patients with chronic rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Turkish Journal of Rheumatology* 2011;26:135-44.
123. Bearne LM, Byrne A-M, Segrave H, White CM. Multidisciplinary team care for people with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international* 2016;36:311-24.
124. van den Hout WB, Tjhuis GJ, Hazes JMW, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:308-15.

125. de Buck PDM, Schoones JW, Allaire SH, Vliet Vlieland TPM. Vocational rehabilitation in patients with chronic rheumatic diseases: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2002;32:196-203.
126. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American college of rheumatology/european league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:404-13.
127. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:406-15.
128. 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 (London, England)* 2004;364:263-9.
129. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date; 60(5): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/230/CN-00700230/frame.html>.
130. Kaneko Y, Kondo H, Takeuchi T. American college of rheumatology/european league against rheumatism remission criteria for rheumatoid arthritis maintain reliable performance when evaluated in 44 joints. *The Journal of rheumatology* 2013;40:1254-8.
131. Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: Application of the 2011 acr/eular remission criteria in an observational cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:681-6.
132. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of sdai over das-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010;49:683-90.
133. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new acr/eular definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:245-9.
134. Kommission bildgebende verfahren der dgrh: Bildgebende verfahren in der rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff; 2007.
135. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (u-act-early): A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet (London, England)* 2016;388:343-55.
136. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: The results of the taser study, a randomised clinical trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 75(6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/660/CN-01158660/frame.html>.
137. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, Scirè CA, Caporali R. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: Results of a 12-month open-label randomised study. *Journal [serial on the Internet]*. 2012 Date; 14(3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/918/CN-00864918/frame.html>.

138. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The opera study: An investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:654-61.
139. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled optima trial. *Lancet (London, England)* 2014;383:321-32.
140. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: A double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the idea study). *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; 73(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651848.cd009611>
141. Gøtzsche 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. *Scandinavian journal of rheumatology* 1996;25:194-9.
142. 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 (London, England)* 1996;347:347-52.
143. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis and rheumatism* 1990;33:1449-61.
144. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58:618-22.
145. Capell HA, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid arthritis: Workload and outcome over 10 years. *Q J Med* 1991;79:461-76.
146. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: What drives the time-dependent decrease in serious infection rates under tnf inhibition and what does this imply for the individual patient? *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 70(11): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651848.cd008908>
147. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in ra and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52:99-110.
148. Kleinert S, Krueger K. Kardiovaskuläre Komorbidität und ihre Risikofaktoren bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2011;70:464-72.
149. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BioMed research international* 2013;2013:1-13.

150. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:326-32.
151. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavvas 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;20:351-8.
152. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1870-7.
153. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: Results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled avert study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:19-26.
154. 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* 2006;54:26-37.
155. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan A-M, 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;59:1467-74.
156. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, et al. Adalimumab, a human anti-tnf monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in japanese patients with early rheumatoid arthritis: The hopeful 1 study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:536-43.
157. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, c-opera, shows inhibition of radiographic progression. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 75(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2266.12700>
158. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in dmard-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from c-early, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase iii study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:96-104.
159. 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. *The New England journal of medicine* 2000;343:1586-93.
160. 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 (London, England)* 2008;372:375-82.

161. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:2272-83.
162. St Clair EW, van der Heijde DMFM, 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* 2004;50:3432-43.
163. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: The image trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 70(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21999>.
164. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: Function, a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:1081-91.
165. 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 betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:1401-9.
166. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: Second-year clinical and radiographic results from the cimestra study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:815-22.
167. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 1989;1:1036-8.
168. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä 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 (London, England)* 1999;353:1568-73.
169. Landewé RB, Goei Thè 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;37:637-43.
170. 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;43:1809-19.
171. 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. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1082-8.

172. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58:220-5.
173. Boers M, Verhoeven AC, Markusse 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 (London, England)* 1997;350:309-18.
174. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster 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 (London, England)* 2009;374:459-66.
175. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 1993;36:1501-9.
176. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;69:506-17.
177. Fleischmann RM, Huizinga TWJ, Kavanaugh AF, Wilkinson B, Kwok K, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD open* 2016;2:e000262.
178. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2377-86.
179. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000520.
180. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000959.
181. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000957.
182. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000958.
183. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD001461.
184. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD001460.

185. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2000:CD002048.
186. Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2000:CD001083.
187. 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 and rheumatism* 1996;39:616-22.
188. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet (London, England)* 2002;359:1173-7.
189. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2000;43:14-21.
190. 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, England)* 2002;41:892-8.
191. 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. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:1060-8.
192. 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, England)* 2002;41:196-204.
193. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of carera, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:511-20.
194. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2000;39:655-65.
195. 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. *Annals of internal medicine* 2002;137:726-33.
196. 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 (London, England)* 1999;353:259-66.

197. 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. *Archives of internal medicine* 1999;159:2542-50.
198. 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* 2002;46:1443-50.
199. 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* 2008;35:206-15.
200. 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;148:124-34.
201. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Cherie-Ligniere 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;25:15-22.
202. Gerards AH, Landewé RBM, Prins APA, Bruyn GaW, Goei Thé HS, Laan RFJM, 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;62:291-6.
203. 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, England)* 2003;42:1545-9.
204. 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* 2007;56:3919-27.
205. 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* 2006;54:716-22.
206. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:222-5.
207. 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, England)* 2010;49:91-8.

208. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1105-12.
209. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: A systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd012183.
210. 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;58:1310-7.
211. 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;66:235-41.
212. 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;67:656-63.
213. Le Loet X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De Bandt M, 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:45-50.
214. Lopez-Olivo Maria A, Siddhanamatha Harish R, Shea B, Tugwell P, Wells George A, Suarez-Almazor Maria E. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; (6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000957.pub2/abstract>.
215. Hider SL, Silman A, Bunn D, Manning S, Symmons D, Lunt M. Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:1449-55.
216. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-leitlinie: Therapie der rheumatoiden arthritis mit krankheitsmodifizierenden medikamenten. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2018;77:35-53.
217. 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 & Rheumatism* 1992;35:1117-25.
218. 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 and rheumatism* 2001;44:1515-24.

219. Shea B, Swinden Michael V, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2013 Date; (5): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/abstract>.
220. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia clinica* 2017.
221. 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;295:2275-85.
222. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological dmards: A systematic literature review informing the 2016 update of the eular recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:1101-36.
223. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic dmards. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:504-10.
224. Krüger K, Albrecht K, Rehart S, Scholz R, Kommission Pharmakotherapie der D. [recommendations of the german society for rheumatology on the perioperative approach under therapy with dmards and biologicals in inflammatory rheumatic diseases]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2014;73:77-84.
225. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology* 1999;26:1705-14.
226. Baecklund E, Ekbom A, Sparén P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 1998;317:180-1.
227. Beauptlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1999;29:148-58.
228. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom 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;54:692-701.
229. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2017;47:149-56.
230. 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 and rheumatism* 2009;60:3180-9.

231. Wadström H, Frisell T, Askling J, for the Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study G. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from Sweden. *JAMA internal medicine* 2017;177:1605.
232. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 1999;38:6-12.
233. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ (Clinical research ed)* 1998;316:811-8.
234. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003:CD000189.
235. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, van Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the cobra-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:1233-40.
236. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (capra-1): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2008;371:205-14.
237. Gestel AMV, Laan RFJM, Haagsma CJ, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Rheumatology* 1995;34:347-51.
238. Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MI. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 1984;1:812-6.
239. Kirwan JR, Reeback JS. Stanford health assessment questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25:206-9.
240. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The arthritis and rheumatism council low-dose glucocorticoid study group. *The New England journal of medicine* 1995;333:142-6.
241. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:960-77.
242. 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;37:930-6.
243. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007:CD006356.

244. 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. *Annals of internal medicine* 2002;136:1-12.
245. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Annals of internal medicine* 2012;156:329-39.
246. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *The Journal of rheumatology* 1994;21:1207-13.
247. Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: Balancing the evidence. *The American journal of medicine* 1997;103:31S-9S.
248. 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. *The American journal of medicine* 1994;96:115-23.
249. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1994;37:481-94.
250. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: Viewpoints from an eular task force. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:952-7.
251. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, Benamou P, Attuil G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in france). *Rheumatology (Oxford, England)* 1999;38:1272-4.
252. Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;59:233-5.
253. Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:464-8.
254. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD002824.
255. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *The New England journal of medicine* 1991;324:1716-25.
256. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis and rheumatism* 1994;37:1-9.

257. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 2015;17:66.
258. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *The Cochrane database of systematic reviews* 2011: Cd008872.
259. Gotzsche PC. Nsaids. *BMJ clinical evidence* 2010;2010.
260. Hardin JG, Jr., Kirk KA. Comparative effectiveness of five analgesics for the pain of rheumatoid synovitis. *The Journal of rheumatology* 1979;6:405-12.
261. Huskisson EC. Simple analgesics for arthritis. *Br Med J* 1974;4:196-200.
262. Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:117-22.
263. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004: CD003789.
264. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *European journal of pain (London, England)* 2015;19:1213-23.
265. Whittle S, Richards B, Buchbinder R. The efficacy and safety of opioids in rheumatoid arthritis: A cochrane systematic review. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 41: Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/419/CN-01003419/frame.html>.
266. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, Biswas S, Gabhane M, Naik M, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A phase iii, 5-day open-label study. *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; 7: Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/394/CN-01002394/frame.html>.
267. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2006;174:1589-94.
268. 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. *The Journal of rheumatology* 1998;25:231-7.
269. Mayoux Benhamou MA. Reconditioning in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:382-5, 77-81.
270. 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, England)* 2008;47:239-48.

271. 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. *Journal of advanced nursing* 2006;56:617-35.
272. Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists* 2004;17:174-80.
273. 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 musculoskeletal disorders* 2007;8:23.
274. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials (structured abstract). *Journal [serial on the Internet]*. 2012 Date; 51(3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-12012014201/frame.html>.
275. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis care & research* 2010;62:984-92.
276. Bulthuis Y, Drossaers-Bakker KW, Taal E, Rasker J, Oostveen J, van't Pad Bosch P, et al. Arthritis patients show long-term benefits from 3 weeks intensive exercise training directly following hospital discharge. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46:1712-7.
277. 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 and rheumatism* 2008;59:247-54.
278. 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 : revue du rhumatisme* 2008;75:11-7.
279. 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 and rheumatism* 2007;57:943-52.
280. Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav* 2008;94:270-5.
281. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2009;30:147-58.
282. Hsieh LF, Chen SC, Chuang CC, Chai HM, Chen WS, He YC. Supervised aerobic exercise is more effective than home aerobic exercise in female chinese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of rehabilitation medicine* 2009;41:332-7.
283. Hurkmans E, van der Giesen Florus J, Vliet Vlieland Thea PM, Schoones J, Van den Ende Els CHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date; (4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006853.pub2/abstract>.

284. Balsamo S, Diniz LR, dos Santos-Neto LL, da Mota LM. Exercise and fatigue in rheumatoid arthritis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2014;16:57-60.
285. Cramp F, Berry J, Gardiner M, Smith F, Stephens D. Health behaviour change interventions for the promotion of physical activity in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Musculoskeletal care* 2013;11:238-47.
286. Durcan L, Wilson F, Cunnane G. The effect of exercise on sleep and fatigue in rheumatoid arthritis: A randomised controlled study. *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; 183(3 suppl. 1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/040/CN-01050040/frame.html>
287. Feldthusen C, Dean E, Forsblad-d'Elia H, Mannerkorpi K. Effects of person-centered physical therapy on fatigue-related variables in persons with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 97(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/299/CN-01133299/frame.html>.
288. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday 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 and rheumatism* 2003;48:2415-24.
289. van den Berg MH, Runday HK, Peeters AJ, le Cessie S, 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 and rheumatism* 2006;55:935-45.
290. Santos I, Cantista P, Vasconcelos C, Amado J. Balneotherapy and rheumatoid arthritis: A randomized control trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2016 Date; 18(8): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/620/CN-01211620/frame.html>.
291. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, De Bie R, et al. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. An abridged version of cochrane systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2015;51:833-47.
292. Field T, Diego M, Delgado J, Garcia D, Funk CG. Rheumatoid arthritis in upper limbs benefits from moderate pressure massage therapy. *Journal [serial on the Internet]*. 2013 Date; 19(2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/678/CN-00913678/frame.html>.
293. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002:CD002826.
294. 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. *Clinical and experimental rheumatology* 2006;24:295-301.
295. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003:CD004377.
296. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002049.

297. Meireles SM, Jones A, Jennings F, Suda AL, Parizotto NA, Natour J. Assessment of the effectiveness of low-level laser therapy on the hands of patients with rheumatoid arthritis: A randomized double-blind controlled trial. *Clinical rheumatology* 2010;29:501-9.
298. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002:CD003787.
299. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: A meta-analysis (structured abstract). *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 63(1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clclare/articles/DARE-12011001218/frame.html>.
300. Evans S, Moieni M, Lung K, Tsao J, Sternlieb B, Taylor M, et al. Impact of iyengar yoga on quality of life in young women with rheumatoid arthritis. *The Clinical journal of pain* 2013;29:988-97.
301. Moonaz SH, Bingham CO, Wissow L, Bartlett SJ. Yoga in sedentary adults with arthritis: Effects of a randomized controlled pragmatic trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2015 Date; 42(7): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/993/CN-01097993/frame.html>
302. Singh VK, Bhandari RB, Rana BB. Effect of yogic package on rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 55(4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/470/CN-00868470/frame.html>.
303. Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD004849.
304. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: Systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46:1648-51.
305. 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. *Clinical rehabilitation* 2005;19:247-54.
306. 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 and rheumatism* 2002;47:672-85.
307. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, Adams J, Dosanjh S, Dritsaki M, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (sarah): A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015;385:421-9.
308. Cima SR, Barone A, Porto JM, Abreu DCC. Strengthening exercises to improve hand strength and functionality in rheumatoid arthritis with hand deformities: A randomized, controlled trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2013 Date; 33(3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/754/CN-00904754/frame.html>.
309. Dogu B, Sirzai H, Yilmaz F, Polat B, Kuran B. Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2013 Date; 33(10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/877/CN-00913877/frame.html>

310. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2003:CD004018.
311. Baldwin D, Johnstone B, Ge B, Hewett J, Smith M, Sharp G. Randomized prospective study of a work place ergonomic intervention for individuals with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis care & research* 2012;64:1527-35.
312. Macedo AM, Oakley SP, Panayi GS, Kirkham BW. Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date; 61(11): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651909.cd004018>
313. Conceicao CS, Gomes Neto M, Mendes SM, Sa KN, Baptista AF. Systematic review and meta-analysis of effects of foot orthoses on pain and disability in rheumatoid arthritis patients. *Disability and rehabilitation* 2015;37:1209-13.
314. Gibson KS, Woodburn J, Porter D, Telfer S. Functionally optimized orthoses for early rheumatoid arthritis foot disease: A study of mechanisms and patient experience. *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; 66(10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651909.cd004018>
315. Hennessy K, Woodburn J, Steultjens MP. Custom foot orthoses for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis care & research* 2012;64:311-20.
316. Moreira E, Jones A, Oliveira HA, Jennings F, Fernandes ARC, Natour J. Effect of insoles on the rheumatoid foot. *Journal [serial on the Internet]*. 2012 Date; 64: Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651909.cd004018>
317. Rome K, Clark H, Gray J, McMeekin P, Plant M, Dixon J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of foot orthoses for people with established rheumatoid arthritis: An exploratory clinical trial. *Scandinavian journal of rheumatology* 2016:1-7.
318. Novak P, Burger H, Tomsic M, Marincek C, Vidmar G. Influence of foot orthoses on plantar pressures, foot pain and walking ability of rheumatoid arthritis patients--a randomised controlled study. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date; 31(8): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651909.cd004018>
319. 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;47:291-302.
320. Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, Perri LM, Abernethy AP. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: A meta-analysis. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 2007;26:241-50.
321. Evers AW, Kraaimaat 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;100:141-53.
322. Savelkoul M, de Witte L, Post M. Stimulating active coping in patients with rheumatic diseases: A systematic review of controlled group intervention studies. *Patient education and counseling* 2003;50:133-43.

323. 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 and rheumatism* 2008;59:311-6.
324. 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, England)* 2003;42:435-41.
325. Barsky AJ, Ahern DK, Orav EJ, Nestoriuc Y, Liang MH, Berman IT, et al. A randomized trial of three psychosocial treatments for the symptoms of rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date; 40(3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-9967.11747>
326. Fogarty FA, Booth RJ, Gamble GD, Dalbeth N, Condesine NS. The effect of mindfulness-based stress reduction on disease activity in people with rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2015 Date; 74(2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-9967.1246>
327. Hewlett S, Ambler N, Almeida C, Cliss A, Hammond A, Kitchen K, et al. Self-management of fatigue in rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial of group cognitive-behavioural therapy. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 70(6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-9967.11651>
328. Knittle K, Maes S, Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: Examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date; 62(10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-9967.11525>
329. Lumley MA, Keefe FJ, Mosley-Williams A, Rice JR, McKee D, Waters SJ, et al. The effects of written emotional disclosure and coping skills training in rheumatoid arthritis: A randomized clinical trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2014 Date; 82(4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-9967.11684>
330. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47:1747-53.
331. 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;59:1249-56.
332. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34:705-13.
333. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:Cd002948.
334. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50:1672-83.
335. Wang HL, Jiang Q, Feng XH, Zhang HD, Ge L, Luo CG, et al. Tripterygium wilfordii hook f versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC complementary and alternative medicine* 2016;16:215.

336. Wang X, Zu Y, Huang L, Yu J, Zhao H, Wen C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and tripterygium wilfordii: A meta-analysis. *Life sciences* 2017.
337. Zhang W, Shi Q, Zhao LD, Li Y, Tang FL, Zhang FC, et al. The safety and effectiveness of a chloroform/methanol extract of tripterygium wilfordii hook f (t2) plus methotrexate in treating rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2010;16:375-8.
338. Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: A randomized controlled clinical trial. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date; 50(6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/373/CN-00802373/frame.html>
339. Hagen Kåre B, Byfuglien Marte G, Falzon L, Olsen Sissel U, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006400.pub2/abstract>.
340. Jiang J, Li K, Wang F, Yang B, Fu Y, Zheng J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on major eicosanoids: A systematic review and meta-analysis from 18 randomized controlled trials. *PLoS one* 2016;11:e0147351.
341. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis (provisional abstract). *Journal [serial on the Internet]*. 2012 Date; 107(Supplement 2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/DARE-12012029080/frame.html>.
342. Olendzki BC, Leung K, Buskirk S, Reed G, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: Influence on serum lipids. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date: Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/291/CN-00898291/frame.html>.
343. Proudman SM, Cleland LG, Metcalf RG, Sullivan TR, Spargo LD, James MJ. Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis. *Journal [serial on the Internet]*. 2015 Date; 114(6): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/460/CN-01097460/frame.html>
344. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:89-95.
345. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1995;38:44-8.
346. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)* 2003;42:244-57.
347. Aletaha D, Smolen J. The simplified disease activity index (sdai) and the clinical disease activity index (cdai): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2005;23:S100-8.