

A. Schnabel¹

Rheumatoide Arthritis – für den Langzeitverlauf kritische diagnostische und therapeutische Entscheidungen

Rheumatoid arthritis – diagnostic and therapeutic decisions enhancing a favourable outcome

Zusammenfassung: Neben der Einführung wirksamer Immunsuppressiva sind vor allem die Einhaltung strikter Zeitziele bei der Diagnostik und der effektivere Einsatz der Immunsuppressiva maßgeblich an der Verbesserung der Langzeitprognose der Rheumatoiden Arthritis beteiligt. Das klinische Bild zusammen mit dem Nachweis von Anti-CCP, bei Bedarf ergänzt durch die Gelenksonografie und Kernspintomografie, erlaubt eine sichere Diagnose innerhalb von 6 Wochen nach dem Krankheitsbeginn und die umgehende Einleitung der Immunsuppression. Die frühzeitige Abschätzung des Schädigungsrisikos unterstützt einen individualisierten, präventiven Behandlungsansatz. Die ersten Krankheitsmonate sind das kritische Zeitfenster, in dem eine risikoadaptierte Immunsuppression die vollständige Wiederherstellung ermöglicht und die Grundlagen legt für den langfristigen Erhalt von Struktur und Funktion. Die für diesen Ansatz wichtigen Elemente in Diagnostik und Therapie werden im Folgenden kurz erläutert.

Schlüsselwörter: Rheumatoide Arthritis, Diagnose, Behandlungsstrategie, Ergebnisse

Zitierweise

Schnabel A. Rheumatoide Arthritis – für den Langzeitverlauf kritische diagnostische und therapeutische Entscheidungen
OUP 2014; 9: 414–419 DOI 10.3238/oup.2014.0414–0419

Abstract: Adherence to a strict diagnostic and therapeutic time table during incipient disease and compulsory modification of the treatment regimen in the event of an insufficient treatment effect are central elements of a favourable outcome in rheumatoid arthritis. The clinical appearance, positivity for anti-CCP and, if required, articular ultrasonography and MRI scanning generally lead to a firm diagnosis within no more than 6 weeks. Scoring systems have been proposed to identify patients at risk for a detrimental course, this facilitating an approach aimed at precluding irreversible damage. Complete remission of inflammation during the first few months of disease generally lead to a complete recovery, the long-term preservation of structure and function and is an important prerequisite for long-term tapering of the immunosuppression.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnosis, treatment strategy, outcome

Zitierweise

Schnabel A. Rheumatoid arthritis – diagnostic and therapeutic decisions enhancing a favourable outcome.
OUP 2014; 9: 414–419 DOI 10.3238/oup.2014.0414–0419

Ziele der antirheumatischen Therapie

Die Anforderungen an den Wirkungsnachweis der Therapie entzündlich-rheumatischer Krankheiten sind in den vergangenen Jahren ständig gestiegen. Beruhte in den 70er und 80er Jahren die Beurteilung des Therapieeffekts bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) noch maßgeblich auf Surrogatmarkern wie der

Blutsenkungsgeschwindigkeit oder der Zahl der röntgenologisch nachgewiesenen entzündlichen Erosionen, wird heute Indikatoren der funktionellen Beeinträchtigung und der Lebensqualität immer größeres Gewicht zugemessen. Validierte Messinstrumente für die Funktionsfähigkeit im Alltag (in Deutschland in erster Linie Funktionsfragebogen Hannover – FFbH) und Indizes der Lebensqualität (z.B. SF36) stehen gleichbe-

rechtigt neben den Indizes für die Beurteilung der Entzündungsaktivität (u.a. Disease Assessment Score 28 – DAS 28; ACR 20, 50, 70). Zunehmend wird auch der Nachweis gefordert und erbracht, dass therapeutische Neuerungen messbare Effekte auf die Teilhabe am Erwerbsleben bringen müssen, gemessen etwa an der Zahl der krankheitsbedingten Fehltag oder der Häufigkeit einer krankheitsbedingten Berentung [1–3].

¹ Sana Gelenk- und Rheumazentrum Baden-Württemberg, Klinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Bad Wildbad

Grundlagen der Prognoseverbesserung

Auch mit immer stringenteren Anforderungen an den Erfolgsnachweis besteht kein Zweifel daran, dass RA-Patienten heute eine wesentlich optimistischere Prognose gestellt werden kann als noch zu Anfang der 90er Jahre [2, 4]. Versuche, diese Entwicklung einzelnen Medikamenten, Medikamentengruppen oder einzelnen medizinischen Versorgungsleistungen zuzuschreiben, werden der Komplexität des Themas nicht gerecht. Vielmehr dürften das bessere Verständnis des Langzeitverlaufs und die daraus entstandenen Anleitungen für vorausschauendes, präventives Handeln eine ebenso große Bedeutung haben wie die Einführung neuer Medikamente.

Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand zu den zentralen Bestandteilen einer zeitgemäßen Betreuung von RA-Patienten kurz zusammengefasst werden.

Leitsymptom Polyarthritits

Sprechen ein prominenter Ruheschmerz, eine 60 Minuten und länger anhaltende Morgensteife, eine deutliche Weichteilschwellung an mehreren Gelenken, und die Beschwerdeverbesserung durch lokale Kälteanwendung für eine (Poly-) Arthritis, liegt in der großen Mehrzahl der Fälle eine Erkrankung der in Abbildung 1 aufgeführten Arthritiden vor. In ihrem Vollbild ist die RA eine seitensymmetrisch verteilte Polyarthritits, die in der Mehrzahl der Fälle eine prominente Beteiligung der kleinen Gelenke der Hände und Füße aufweist. Bekanntermaßen beginnt ein nennenswerter Anteil der Polyarthritiden oligoartikulär und wird erst im Verlauf polyartikulär. Dank des hohen Vorhersagewerts des Anti-CCP (s. Absatz Serologie) kann in der Mehrzahl der Fälle aber die Diagnose bereits im oligoartikulären Frühstadium gestellt und so wertvolle Zeit für die Therapieeinleitung gewonnen werden. Die neuen Diagnosekriterien der EULAR für die RA (Tab. 1) tragen auch dem Umstand Rechnung, dass ein substanzieller Teil der RA-Erkrankungen ohne signifikante Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder des C-reaktiven Proteins

Gelenkmuster	
1 mittelgroßes/großes Gelenk	0 Punkte
2–10 mittelgroße/große Gelenke	1 Punkt
1–3 kleine Gelenke	2 Punkte
4–10 kleine Gelenke	3 Punkte
Serologie	
RF und anti-CCP negativ	0 Punkte
RF oder anti-CCP niedrig positiv	2 Punkte
RF oder anti-CCP hoch positiv	3 Punkte
Dauer der Synovitis	
< 6 Wochen	0 Punkte
> 6 Wochen	1 Punkt
Akutphase-Indikatoren	
BSG und CRP normal	0 Punkte
BSG oder CRP hoch	1 Punkt
<i>mindestens 6 Punkte: Rheumatoide Arthritis</i>	

Tabelle 1 EULAR Klassifikations-/Diagnosekriterien für die Rheumatoide Arthritis.

(CRP) beginnt. Erhöhte Werte unterstützen die Diagnose, sind für die Diagnosestellung aber nicht zwingend.

Kurze Differenzialdiagnose

Parainfektiose Arthritiden infolge von Virusinfekten lassen sich mehrheitlich durch die Anamnese und die meist deutliche Remissionstendenz schon innerhalb von Tagen abgrenzen (Tab. 2). Die polyartikuläre Variante der Psoriasisarthritits, die das gleiche Verteilungsmuster wie die RA aufweisen kann, lässt sich mehrheitlich durch die Haut-/Nagelsymptomatik abgrenzen. Letztere kann bekanntermaßen unauffällig verlaufen und dem Patienten bis dato nicht bewusst sein. Für den Verdacht auf eine Polyarthritits im Rahmen einer Kollagenose sind die Anamnese und der kli-

nische Befund wichtiger als die Serologie. Antinukleäre Antikörper (ANA) sind bekanntermaßen häufig in unserer Bevölkerung und in der Mehrzahl der Fälle ein serologischer Befund ohne klinisches Korrelat. Sie sind dann wegweisend, wenn die Kombination einer Polyarthritits mit weiteren klinischen Zeichen wie Dermatitis, Serositis, Hämolyse, Leukopenie, Nephritis, Raynaud-Syndrom, Thrombembolien oder rezidivierende Aborte auf eine Systemkrankheit hinweist. In der zweiten Lebenshälfte muss die RA von Kristallarthropathien abgegrenzt werden. Insbesondere die Kalziumpyrophosphat-Krankheit kann an der Hand mit der Schädigung der Fingergrundgelenke und dem entzündlichen Ersteindruck das Erscheinungsbild der RA imitieren. Das Röntgenbild mit den staubförmigen Kalksalzablagerungen im Discus articularis

Rheumatoide Arthritis

Im jungen/mittleren Alter meist Handbeteiligung: Fingergrund-/Mittelgelenke, Handwurzeln

Anhaltende Aktivität > 6 Wochen

Serologie: Anti-CCP/Rheumafaktor in 70 %

Virusarthritis

Teils symmetrische Polyarthritis, teils Oligoarthritis

Kurze Laufzeit, meist Spontanremission

Wichtige Ausnahmen: Hepatitis C, Parvovirus B19

Arthritis bei Kollagenose

Regelhaft Arthritis und weitere Organbeteiligungen:

U.a. Dermatitis, Pleuritis/Pericarditis, Hämolyse,

Leukopenie, Nephritis, Thrombembolie

Serologie: ANA

Psoriasisarthritis (polyartikulärer Subtyp)

Verteilungsmuster wie Rheumatoide Arthritis:

Fingergrund-/Mittelgelenke, Handwurzeln und weitere

Fakultativ Beteiligung der Fingerendgelenke

Serologie: anti-CCP in der Regel negativ

Calciumpyrophosphatkrankheit

Mehrheitlich mon/oligoartikulär, auch polyartikulär

Gelegentlich seitensymmetrischer Handgelenk-/MCP-Gelenksbefall mit anhaltender Weichteilschwellung

Rö: staubförmige Kalksalzablagerungen im Discus articularis der Handwurzel, Gelenkspaltverschmälerung und subchondrale Sklerose an den MCP-Gelenken

Tabelle 2 Kurze Differenzialdiagnose der Polyarthritis.

des Carpus und dem Arthrosebild an den Fingergrundgelenken weist den Weg zur Diagnose.

Serologie

Aufgrund seines höheren Vorhersagewerts hat Anti-CCP (Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid) den Rheumafaktor weitgehend ersetzt. Die Sensitivität von Anti-CCP für die RA liegt bei 70 %, vergleichbar der Sensitivität des Rheumafaktors, die Spezifität

von Anti-CCP für die RA liegt aber mit mehr als 90 % weit über der Spezifität des Rheumafaktors. Anti-CCP prognostiziert einen chronischen Verlauf und markiert Patienten mit einem hohen Risiko für einen destruktiven Verlauf [6].

Röntgendiagnostik

Die Röntgen-Übersichtsaufnahme ist für die Frühdiagnose nicht geeignet. Die für die RA charakteristischen Röntgenmerkmale – Gelenkspaltverschmäle-

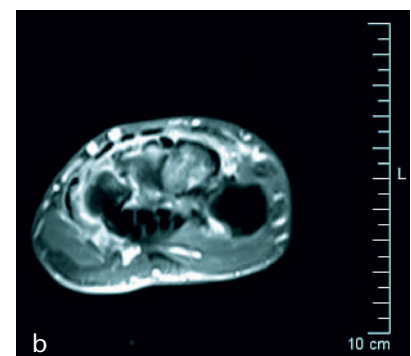


Abbildung 1a-b MRT der Hand bei früherer Rheumatoider Arthritis (kontrastmittelverstärktes T1-Spinecho mit Fettsuppression). **a)** Koronarer Schnitt, **b)** transversaler Schnitt durch den Carpus. Intensive Kontrastmittelaufnahme in die Articulossynovialmembran und die Carpalia, hinweisend auf Synovialitis und Osteitis.

rung, entzündliche Erosionen, Fehlstellungen – sind der Ausdruck bereits eingetretener Schäden. Der Schwerpunkt der Röntgenologie liegt auf der Differenzialdiagnostik.

Sonografie

Die B-Bild-Sonografie ist in geübten Händen eine sehr sensitive Methode für die Verifizierung einer Arthritis [7]. Sie hat die früher verbreitete Mehrphasen-Skelettszintigrafie weitgehend ver-

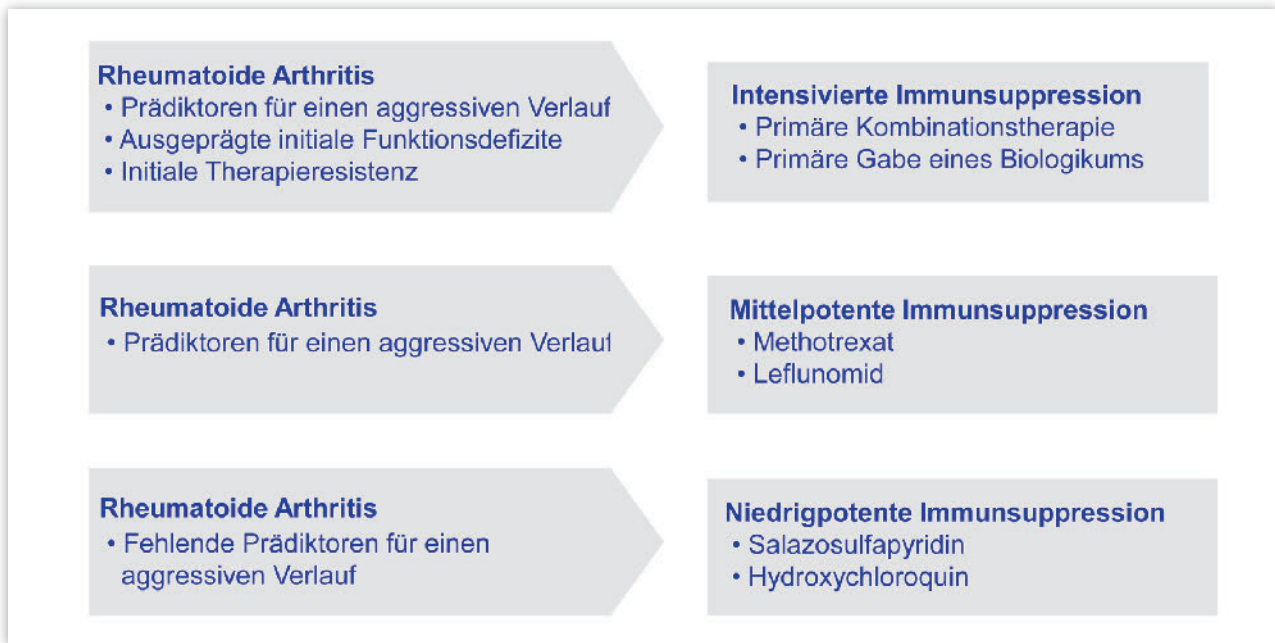


Abbildung 2 Initialtherapie der Rheumatoiden Arthritis.

drängt. Sie stellt zudem Weichteilbefunde dar, die szintigrafisch nicht erfasst werden (Tenosynovialitis, Bursitis). Zeitaufwendiger, aber von hohem Wert für die Prognoseabschätzung ist der sonografische Nachweis von knöchernen Früherosionen, die einen aggressiven Krankheitsverlauf ankündigen. Der Zeitvorteil der B-Bild-Sonografie gegenüber der Röntgen-Übersichtsaufnahme beträgt hier mehrere Monate. Die Powerdoppler-Sonografie erlaubt die Beurteilung der Vaskularität der Synovialmembran. Aktive Entzündung geht mit einer erhöhten Vaskularität/Durchblutung einher. Diese Methode hat ihren Schwerpunkt weniger bei der Frühdiagnose als bei der Verlaufsbeurteilung.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Insbesondere bei der Prognoseabschätzung von Arthritiden, die klinisch und serologisch nicht sicher zu klassifizieren sind, kann die MRT wichtige Hilfen bieten. Mit ihrer hohen räumlichen Auflösung kann sie nicht nur bereits manifeste Früherosionen nachweisen, sondern auch Vorläuferläsionen (Abb. 1), z.B. Knochenmarködeme, die sich in flüssigkeitssensitiven MRT-Sequenzen als signalintense Knochenareale darstellen. Ihre Grundlage sind Osteitiden, die mit-

tels Immunsuppression zu terminieren sind, die Progression zur entzündlichen Erosion wird damit aufgehalten [8].

Risikoabschätzung

Das Risiko eines aggressiven Verlaufs lässt sich mithilfe klinischer und serologischer Indikatoren recht zuverlässig abschätzen. Aus diesen lassen sich Scores ableiten, die aggressive Verläufe mit einer hohen Vorhersagegenauigkeit prognostizieren [9, 10]. Eine adäquate Prognoseabschätzung hilft, Übertherapie bei Arthritiden mit geringem Schädigungsrisiko zu vermeiden, hilft aber auch, Zeitverluste zu vermeiden durch die Markierung von Patienten, die eine intensive Initialtherapie benötigen.

In der orthopädischen oder hausärztlichen Praxis ist Anti-CCP der Einzelfaktor mit dem höchsten Vorhersagewert. Wird Anti-CCP nachgewiesen, besteht die Indikation für einen sofortigen Beginn der Immunsuppression. Insbesondere für diese Patienten müssen Rheumatologenpraxen zugänglich sein mit kurzfristigen Vorstellungsterminen. In der rheumatologischen Facharztpraxis oder Ambulanz hat neben Anti-CCP der sonografische Nachweis von Früherosionen an den kleinen Gelenken der Hand und des Fußes besonderen Vorhersagewert. Insbesondere bei abortiven

klinischen Bildern, z.B. der isolierten Carpalis, kommt zudem der MRT-Diagnostik prognostische Bedeutung zu [11].

Es ist mittlerweile gut belegt, dass Patienten mit Indikatoren für einen ungünstigen Spontanverlauf gleichermaßen auf Immunsuppression ansprechen wie Patienten ohne diese Indikatoren. Anti-CCP-positive Patienten sind also ein Segment, bei dem in besonderem Maße die Möglichkeit besteht, einen schädigenden Verlauf abzuwenden.

Aufklärung und Akzeptanz

Die Risiken des unbehandelten oder ungenügend behandelten Verlaufs (Entwicklung irreversibler Strukturschäden, Einbußen bei der Alltagskompetenz und Erwerbsfähigkeit) sind den Patienten bei der Erstdiagnose in aller Regel nicht bekannt. Nur bei einem Teil der Betroffenen führt die RA frühzeitig zu gravierenden Beschwerden und zur unmittelbaren Bereitschaft, eine Immunsuppression zu beginnen. Bei einem Teil der Patienten wird die Einwilligung in die Therapie also zu einem Zeitpunkt verlangt, zu dem der Aufwand und die Risiken der Behandlung als eingreifender empfunden werden als die Krankheit selbst. Die individuelle Risikoabschätzung und die Erläuterung des prospektiven Krankheitsver-

http://dgrh.de/leitliniefruehera.html	Interdisziplinäre Leitlinie zum Management der frühen Rheumatoiden Arthritis; richtet sich in erster Linie an Hausärzte, hausärztliche Internisten und Orthopäden.
http://dgrh.de/leitliniera.html	S1-Leitlinie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis 2012; richtet sich in erster Linie an Rheumatologen.
http://dgrh.de/therapieueberwachung.html	Informationsblätter für Ärzte und Patienten zur Therapieüberwachung bei Immunsuppression.

Tabelle 3 Internetressourcen.

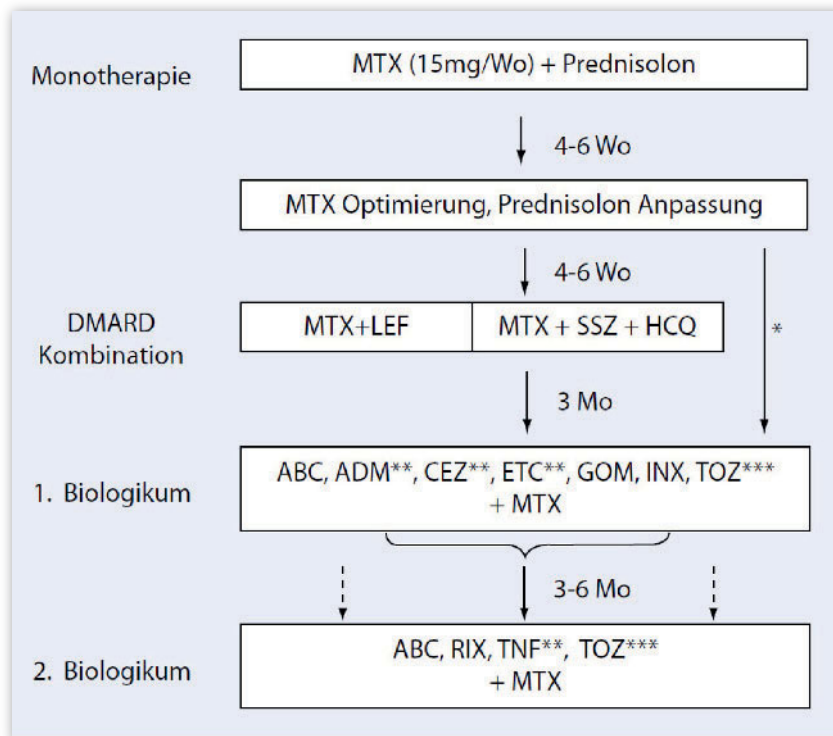


Abbildung 3 Therapiealgorithmus für die sequenzielle medikamentöse Therapie der Rheumatoiden Arthritis (in Anlehnung an die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie).

laufs sind erfahrungsgemäß entscheidende Bedingungen, um in dieser Situation Akzeptanz und eine positive Erwartungshaltung herzustellen.

Die kritischen ersten Monate

Die Notwendigkeit eines frühen Beginns der Immunsuppression ist umfangreich belegt (Leitlinie Frühe RA). Das Zeitfenster, in dem eine vollständige Wiederherstellung von Struktur und Funktion möglich ist, bemisst sich definitiv nicht in Jahren, sondern in Monaten. Wird dieses Zeitfenster nicht genutzt, bringt die Immunsuppression symptomatische Besserung und Progressionshemmung, eine vollständige

Wiederherstellung von Struktur und Funktion lässt sich aber nicht mehr erreichen. Die Forderung, bei einer anhaltenden Polyarthritiden die Immunsuppression innerhalb der ersten 6 Krankheitswochen zu beginnen, ist keineswegs überzogen.

Initialtherapie, Therapiesteuerung

Die Behandlung der RA mittlerer oder hoher Aktivität wird üblicherweise mit konventionellen Immunsuppressiva begonnen. Bei niedriger Krankheitsaktivität und Anti-CCP-negativen Patienten kann zunächst versucht werden, den Therapiebedarf mit einem Prednisolon-

stoß abzuschätzen. Wird dabei eine Entzündungsremission mit einer Prednisolon-Erhaltungsdosis von nicht mehr als 5 mg erreicht, kann zunächst auf ein Immunsuppressivum verzichtet werden. Diese Patienten sollten von einem Rheumatologen gesehen werden, wenn es in den nächsten Monaten nicht gelingt, das Steroid graduell zu entziehen oder im Verlauf ein zunehmender Steroidbedarf erkennbar wird.

Bei einem Prednisolon-Bedarf von mehr als 5 mg und bei Patienten mit Prädiktoren eines schädigenden Verlaufs ist bereits initial ein Immunsuppressivum zu addieren. Dabei wird versucht, die Therapieintensität der Schwere des Krankheitsbilds anzupassen (Abb. 2). Bei den konventionellen Immunsuppressiva lässt sich der Therapieeffekt mehrheitlich nach 8–10 Wochen beurteilen. Wird nach Ablauf dieser Zeitspanne nur eine Teilremission festgestellt, muss das Regime modifiziert werden. Bedarfsweise müssen weitere Modifikationen in Zeitintervallen von 2–3 Monaten folgen, bis die Vollremission oder zumindest ein remissionsnaher Zustand erreicht ist [12, 13].

Die wohnortnahe Therapieüberwachung durch den Hausarzt oder Orthopäden umfasst die klinischen und klinisch-chemischen Sicherheitsuntersuchungen, die abhängig vom eingesetzten Immunsuppressiva alle 2–4 Wochen zu erfolgen haben. Zu den Inhalten dieser Kontrollen gibt es detaillierte Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Tab. 3). Initial müssen alle 8–12 Wochen Nachuntersuchungen durch einen Rheumatologen oder rheumatologisch versierten Orthopäden oder Internisten erfolgen zur Überprüfung, ob die angestrebte Vollremission erreicht wurde.

Optionen bei Therapieresistenz

Mit der Einführung der immunsuppressiven Kombinationstherapie, der gleichzeitigen Gabe mehrerer Immunsuppressiva, haben sich die Wahlmöglichkeiten in der Therapie weiter vergrößert. Schließlich hat die Einführung der Biologika insbesondere die Behandlung resistenter Krankheitsverläufe entscheidend erweitert. Die erste Generation der Biologika waren die TNF-Antagonisten, die für viele Rheumatologen nach wie vor Medikamente der ersten Wahl sind für Patienten, die auf konventionelle Immunsuppressiva nicht genügend angesprochen haben. In der Folgezeit eingeführte Biologika nutzen unterschiedliche Wirkmechanismen und bieten so die Möglichkeit, bei ungenügendem Effekt der einen Substanz auf ein anderes Wirkprinzip zu wechseln. Nach wie vor gibt es kein universell wirksames Immunsuppressivum, sodass, ähnlich wie bei den konventionellen Immunsuppressiva, Algorithmen entwickelt werden müssen, in welcher Reihenfolge die Substanzen

anzuwenden sind (Abb. 3). Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis 2012 hat zum Ziel, hier die Vorgehensweisen innerhalb gewisser Grenzen zu vereinheitlichen (Tab. 3).

Therapieverlauf

Wurde eine stabile Remission erreicht, kann bei der Mehrzahl der Patienten die Therapieintensität sukzessive reduziert werden. Das Konzept einer mit hoher Intensität durchgeführten Remissionsinduktion und einer anschließenden degressiven Remissionserhaltung hat sich auch bei der RA bewährt. Die hier angewandten Verfahrensweisen variieren noch stark. Konsensfähig dürfte die Praxis sein, frühestens 6–12 Monate nach dem Erreichen einer stabilen Remission mit der Reduktion zu beginnen.

Auch wenn die Evidenzen aus wissenschaftlichen Studien noch lückenhaft sind, lässt die klinische Praxis kaum Zweifel, dass eine protrahierte Therapie-

reduktion unter konsequenter Wahrung eines entzündungsfreien Zustands bei einem substanziellen Teil der RA-Patienten zu einer Remission mit nur noch minimalem oder schließlich aufgehobenem Therapiebedarf führt [14]. Die beiden elementaren Voraussetzungen für einen solchen Therapieverlauf sind offenbar eine kurze Latenz bis zum Therapiebeginn und eine konsequente, auf durchgängige Entzündungsfreiheit angelegte Therapiesteuerung. OUP

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Armin Schnabel
Sana Gelenk- und Rheumazentrum
Baden-Württemberg
Klinik für Innere Medizin und
Rheumatologie
König-Karl-Straße 5
75323 Bad Wildbad
armin.schnabel@sana.de

Literatur

- Halpern MT, Cifaldi MA, Kvien TK et al. Impact of adalimumab on work participation in rheumatoid arthritis: comparison of an open-label extension study and a registry-based control group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 930–937
- Merkesdal S, Huelsemann JL, Mittendorf T et al. Produktivitätskosten der Rheumatoiden Arthritis in Deutschland. *Z Rheumatol* 2006; 65: 527–34
- Mau W, Thiele K, Lamprecht J. Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken. *Z Rheumatol* 2014; 73: 11–19
- Ziegler S, Huscher D, Karberg D et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1803–1808
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581
- Feist E, Egerer K, Burmester GR. Autoantikörperprofile bei der Rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2007; 66: 212–218
- Mandl P, Balint PV, Brault Y et al. Metabolic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1272–1282
- McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 222
- Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 212–217
- Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1333–1337
- Skapenko A, Prots I, Schulze-Koops. Prognostic factors in rheumatoid arthritis in the era of biologic agents. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 491–496
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 65–69
- Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–269
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 516–528