

Älterwerden mit rheumatoider Arthritis – brennt die Erkrankung aus?

J. Bauhammer & C. Fiehn

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Z Rheumatol

DOI 10.1007/s00393-018-0465-y

**ONLINE
FIRST**

**Zeitschrift für
Rheumatologie**

**Bildgebung in der
Rheumatologie**
Aktuelle Entwicklungen und
neue Technologien
Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

Monozytäre Subpopulationen bei
RA-Patienten
Wirksamkeitsprüfung rheumatologischer
Schulungen

Morbus Still im Kindes-
und Erwachsenenalter



www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de
www.springermedizin.de



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Z Rheumatol

<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0465-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

Redaktion

E. Märker-Hermann, Wiesbaden

H.-J. Lakomek, Minden



CrossMark

J. Bauhammer¹ · C. Fiehn²¹ ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland² Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Baden-Baden und Belegarztpraxis Rheumatologie der ViDia-Kliniken, Karlsruhe, Deutschland

Älterwerden mit rheumatoider Arthritis – brennt die Erkrankung aus?

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung mit im Vordergrund stehender gelenkerstörerischer Synovitis. Der frühe Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen in dieser ersten Phase sind wesentlich für die Prognose, so gezeigt für die frühe Therapie mit Methotrexat [12] als Schlüsselmedikament [9] und ebenso für die Therapie mit biologischen DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“), z. B. TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- α -Inhibitoren [4], bei denen das Ansprechen in den ersten 12 Wochen prädiktiv für den weiteren Verlauf ist. Unter bereits bei früher RA einsetzender TNF- α -Hemmer-Therapie werden Remissionen beobachtet, die bei einem Teil der Patienten nach Therapieabbruch persistieren (BeST-Studie, [15]). Nach längerem Krankheitsverlauf ist dies nur sehr selten der Fall, wie Daten aus Deeskalationsstudien zeigen [14]. Dennoch ist immer wieder die Rede davon, dass die RA im Langzeitverlauf „ausbrennt“, also ein spontanes, nicht therapieinduziertes Nachlassen und Sistieren der Entzündungsaktivität nach langem, meist schwer gelenkdestruierendem Verlauf zeigt und eine weitere antientzündliche Therapie bei älteren RA-Patienten nicht mehr notwendig oder gar toxisch ist (Abb. 1). Die vorliegende Arbeit untersucht, ob es hierfür eine Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur gibt.

Historische Perspektive

Verlauf der rheumatoiden Arthritis ohne krankheitsmodifizierende Therapie

Sowohl die Therapieziele als auch das Verständnis der Krankheitsaktivität unterscheiden sich heute sehr im Vergleich zu früher, als zudem die therapeutischen Möglichkeiten viel geringer waren. Die Annahme des „Ausbrennens“ der RA stammt aus diesen frühen Zeiten der RA-Behandlung. Die Frage ist, ob der natürliche, durch Therapie nicht beeinflusste Verlauf der RA tatsächlich ein Stadium erreicht, in dem die Erkrankung nicht mehr fortschreitet. Mit anderen Worten: Fußt dieses Konzept tatsächlich auf korrekten Beobachtungen der Biologie? Publikationen zum natürlichen, medikamentös untherapierten Verlauf der RA sind in der Literatur nur begrenzt vorhanden und wenn, dann einige Jahrzehnte alt. Angesichts des Therapiestandards haben die Patienten neuerer Studien alle eine medikamentöse Therapie erhalten. Betrachtet man jedoch die Daten aus Inzeptionskohorten der 1930er- bis 1970er-Jahre des letzten Jahrhunderts mit Erfassung von Patienten, die abgesehen von bedarfsweise Salicylaten keine medikamentöse Therapie erhielten [22, 23] oder nur teilweise Glukokortikoide und zyklisch Gold i. m. [2, 6], so kann zusammenfassend gesagt werden, dass es für ein „Ausbrennen“ der RA in ihrem natürlichen Verlauf keinen Beleg gibt. Zwar wird bei einem Teil der Patienten eine Abnahme der Schubhäufigkeit und -inten-

sität über die Zeit beschrieben, aber auch bei den nach damaligen Kriterien gutartigen Verläufen persistieren über Beobachtungszeiträume von bis zu 30 Jahren wiederkehrende klinische Arthritiden.

So erhielten die 212 RA-Patienten einer 1930 bis 1936 gebildeten, über 30 Jahre prospektiv verfolgten Inzeptionskohorte [22, 23] nur physikalische und orthopädische Maßnahmen sowie bedarfsweise Salicylate, ansonsten keine antirheumatische Medikation. Nach 10 Jahren waren 85 % der Patienten weiterhin aktiv, 15 % zu diesem Zeitpunkt in Remission, wobei eine weitere Erhöhung der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) erlaubt war. Nach 30 Jahren waren noch 50 Patienten in Behandlung, ansonsten mehr als die Hälfte verstorben und 10 % „lost to follow-up“; 27 der 50 Patienten waren weiterhin chronisch aktiv (ohne Angabe weiterer Charakteristika); 23 befanden sich in einer nach damaligen Kriterien „long-term remission“. Bei genauer Betrachtung bestand bei diesen Patienten jedoch keine Remission nach heutigem Standard, sondern ein Stadium niedrigerer Krankheitsaktivität mit persistierenden Schüben, die nur leichter und seltener auftraten.

In einer 1948 bis 1951 gebildeten prospektiven Kohorte von 307 RA-Patienten (mittlere Krankheitsdauer bei Einschluss bereits 6 Jahre) zeigten sich innerhalb von 9 Jahren Follow-up 50 % durchgehend und 32 % intermittierend aktiv [2, 6]. Bei 11 % trat nach einem akuten Schub bei Studieneinschluss keine erneute Aktivität auf, 7 % werden als nie aktiv bezeichnet. Die Patienten hatten teilweise



Abb. 1 ◀ Schwere, langjährige rheumatoide Arthritis (RA). Kann man bei einem solchen Bild von einer „ausgebrannten“ RA ausgehen, bei der eine DMARD („disease-modifying anti-rheumatic drug“)-Therapie keinen weiteren Nutzen hätte? (Aus [8])

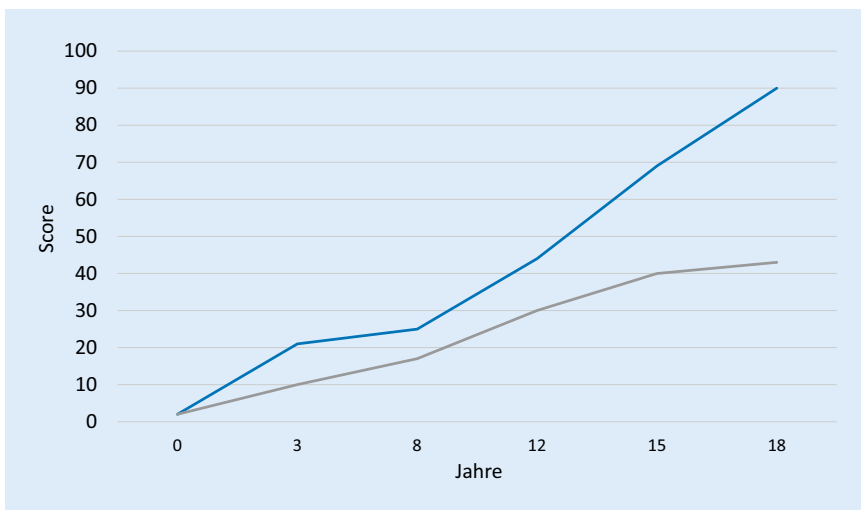


Abb. 2 ▲ Langzeitverlauf des mittleren Sharp- (blau) und Erosion-Scores (grau) in der Åra vor biologischen DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) ($n = 256$) (adaptiert nach Wolfe 1998 [27]). Das fehlende Plateau auch nach 18 Jahren Krankheitsverlauf spricht gegen das „Ausbrennen“ der rheumatoiden Arthritis

Glukokortikoide und zyklisch Gold i. m. erhalten. Genaue Patientenzahlen oder Dauer pro Therapie und Outcomegruppe werden nicht angegeben. Bei immerhin 11 % wurde also eine klinische Remission über 9 Jahre beobachtet (ggf. unter Therapie). Der weitaus größere Teil der Patienten zeigte sich jedoch durchgehend oder intermittierend aktiv.

Bezüglich der Wertung dieser Daten sind die Unterschiede in den Klassifikationskriterien der RA, der Remissionsdefinition und der fachärztlichen Versorgung zwischen damals und heute zu beachten. Abgesehen von ggf. fehlklassifizierten Patienten nach heutigen Standards wurden möglicherweise milde Verlaufsformen nicht erfasst angesichts der früher weniger sensitiven Klassifikationskriterien und einer nicht flächendeckenden

Facharztversorgung. In den beiden geschilderten Inzeptionskohorten wurden z. B. nur Patienten mit Krankenhausbehandlung und keine ambulanten Patienten eingeschlossen. Auch sind die angegebenen Patientendaten z. T. lückenhaft. Trotz dieser Limitationen sind die Daten der genannten Studien die bestverfügbaren zum natürlichen Verlauf der RA.

Verlauf unter konventioneller DMARD-Therapie

Konventionelle synthetische DMARDs können den Verlauf der RA beeinflussen. Patienten, bei denen eine „ausgebrannte“ RA vermutet wird, haben meist eine langjährige DMARD-Therapie hinter sich. Wir haben versucht zu eruieren, wie wahrscheinlich dann ein Stillstand

der Erkrankung ist. Dabei fand sich auch in den Langzeitkohorten nach Einführung einer regulären Behandlung mit Glukokortikoiden und konventionellen DMARDs über Beobachtungszeiträume von bis zu 40 Jahren kein Beleg für ein „Ausbrennen“ der RA [5, 11, 16, 18, 26]. Häufig zeigt sich der Krankheitsverlauf mit der Zeit milder. Aber ein Sistieren der Entzündungsaktivität ist nicht zu erkennen.

» Häufig zeigt sich der Krankheitsverlauf mit der Zeit milder

In einer 1957 bis 1963 gebildeten Inzeptionskohorte von 100 ambulanten Patienten mit früher RA (Erkrankungsdauer <1 Jahr, ARA („American Rheumatism Association“-Klassifikationskriterien von 1958) erfolgten Follow-ups nach 11, 15, 18, 20, 25 und 40 Jahren [16, 18]. Die Patienten erhielten neben Glukokortikoiden in absteigender Häufigkeit Hydroxychloroquin, Gold i. m., D-Penicillamin, Azathioprin, Myocrisin, Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Cyclophosphamid. Die Anzahl befallener Gelenkregionen nahm über die 40 Jahre kontinuierlich zu, schneller in den ersten Jahren, etwas langsamer in späteren Jahren. Zeitgleich persistierte eine erhöhte BSG, sodass die Autoren dieser Studie schließen, dass die RA über den Verlauf von 40 Jahren bei der Mehrheit der Patienten aktiv bleibt und nicht ausbrennt.

In 3 weiteren prospektiven Früh-RA-Kohorten [5, 11, 26] wird gezeigt, dass der DAS („Disease Activity Score“) 44 nach Start der DMARD-Therapie zuerst abfällt, dann aber über Zeiträume bis zu 20 Jahren [11] auf erhöhtem Niveau um 2,9 [26], 2,5 [5] bzw. 2,2 [11] persistiert. An DMARDs wurden in diesen Kohorten anfangs führend D-Penicillamin, Antimalariamittel und Gold, später vorwiegend MTX, Sulfasalazin und in der Kohorte von Kapetanovic et al. [11] in den letzten Jahren zusätzlich TNF- α -Hemmer verwendet.

Daten zur Ratingen-Kohorte, die den klinischen Langzeitverlauf der RA in

Zusammenfassung · Abstract

Deutschland widerspiegeln [12], sind in **Infobox 1** beschrieben.

Radiologischer Verlauf der rheumatoiden Arthritis als Parameter für Stillstand oder Progress der Erkrankung

Unabhängig von der über die Jahrzehnte veränderten Definition der Entzündungsaktivität spiegelt der radiologische Verlauf objektiv Stillstand oder Progress der RA wider. Zum radiologischen Verlauf der unbehandelten RA wurden in der Literatursuche keine Langzeitstudien gefunden. Bezüglich des Verlaufs unter Therapie mit konventionellen DMARDs findet sich über Beobachtungszeiträume bis zu 25 Jahren eine stetig fortschreitende radiologische Progression [3, 5, 11, 21, 27]: Sowohl in einer retrospektiven Analyse über 25 Jahre [21] als auch in einer prospektiven Studie an Früh-RA-Patienten über 19 Jahre [27] wird eine lineare jährliche Progressionsrate um 4 Punkte im Sharp-Score berechnet (**Abb. 2**). Andere prospektive Arbeiten über 10 bzw. 12 Jahre [3, 5] zeigen einen ebenfalls linearen Anstieg im modifizierte Sharpvan der Heijde-Score (bei [3]: 5,9 zu Studienbeginn, 9,5 nach 3, 17,3 nach 5, 35,4 nach 10 Jahren). Eine weitere prospektive Früh-RA-Kohorte [11] weist in den ersten 15 Jahren einen schnelleren Anstieg des durchschnittlichen Larsen-Scores als in den letzten 5 Beobachtungsjahren auf (8,5 bei Studienbeginn, 42,6 nach 5, 57 nach 10, 70,8 nach 15, 72,1 nach 20 Jahren). Diese Kohorte führt in die Ära der biologischen DMARDs hinein. Ein kompletter Stopp der radiologischen Progression ist auch hier nicht zu finden.

Der radiologische Langzeitverlauf unter einer heutigen Treat-to-target-Therapie, welche bereits bei der frühen RA einsetzt, bleibt abzuwarten. Zehn-Jahres-Daten der BeSt-Studie [15] zeigen, dass auch unter konsequent geführter Therapie und Einsatz von Infliximab „first-line“ die radiologische Progression zwar minimiert, aber nicht bei allen Patienten verhindert wird. Inzwischen wurde das Therapieziel des Treat-to-Target durch eine neue Remissionsdefinition überarbeitet [7]. Ob hierdurch ein radiologischer Progress auch außerhalb von Stu-

Z Rheumatol <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0465-y>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

J. Bauhammer · C. Fiehn

Älterwerden mit rheumatoider Arthritis – brennt die Erkrankung aus?

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung mit im Vordergrund stehender gelenkdestruierender Synovitis. Immer wieder ist davon die Rede, dass sie mit der Zeit „ausbrennt“. Gemeint ist die Annahme, dass die Entzündung nach langem, meist schwerem Verlauf spontan nachlässt und auch ohne Therapie inaktiv bleibt. Dafür haben wir die Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur analysiert. In historischen Langzeitkohorten mit Patienten, die keine antirheumatische Medikation erhalten haben, und ebenso mit Patienten unter konventioneller DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapie, zeigt sich dabei, dass die Mehrheit der Patienten entzündlich aktiv bleibt und eine anhaltende radiologische Progression aufweist. Allenfalls Übergänge in mildere Verläufe oder aber Inaktivität nach besonders

gutem Therapieansprechen sind beschrieben, nicht aber das Sistieren der Entzündung nach langjährigem aggressivem Verlauf. Der Verzicht auf eine DMARD-Therapie in dieser Situation birgt die Gefahr einer unterschwellig fortschreitenden Gelenkerstörung, des Auftretens extraartikulärer Manifestationen und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. In der modernen RA-Therapie nach dem Treat-to-target-Prinzip mit dem Ziel einer Remissionsinduktion, Remissionserhaltung und Besserung der Langzeitprognose sollte der Begriff des „Ausbrennens“ nicht mehr verwendet werden.

Schlüsselwörter

Langzeitverlauf · Remission · Progression · Disease-modifying antirheumatic drugs · Krankheitsaktivität

Getting older with rheumatoid arthritis—is there a burnout of the disease?

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease. Synovitis is the main pathology and can lead to a progressive destruction of the joints. It is often said that RA “burns out”, implying that the inflammation decreases spontaneously in the long term, mostly severe course of RA and reaches a stage with a stable absence of joint inflammation, even without treatment. To test this concept we analyzed the published evidence. Data of historic long-term inception cohorts of patients who have never been treated with antirheumatic drugs and patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), show that the disease stays active with sustained radiological progression in the majority of patients. At best, the disease can show a milder course with time or a stage

of absence of joint inflammation can be reached if patients responded very well to initial drug treatment. Terminating DMARD treatment in this situation bears the risk of a latent progressive joint destruction, the appearance of extra-articular manifestations and an increase in the cardiovascular risk. Hence there is no evidence for the existence of a “burnt out” RA with stable inactive disease without drug treatment in the long-term course. In a modern treatment strategy of RA following the treat-to-target principle and aiming at remission, the term “burnt out” RA should no longer be used.

Keywords

Long-term course · Remission · Progression · Disease-modifying antirheumatic drugs · Disease activity

dien verhindert werden kann, wird die Zukunft zeigen.

Situation heute: Problem der scheinbaren Inaktivität der rheumatoiden Arthritis

Die Leitlinien [13] sehen vor, dass jeder Patient ab Diagnosestellung der RA mit DMARDs behandelt wird. Nicht sel-

Infobox 1 Gibt es die „ausgebrannte“ rheumatoide Arthritis? Daten aus der Rateringer Langzeitkohorte [12]

Methode: Prospektive Beobachtungsstudie über 18 Jahre überwiegend vor der Ära der biologischen DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“)

Patienten: Alle konsekutiven Patienten ($n = 93$) mit Neudiagnose einer rheumatoiden Arthritis (RA) in Ratingen, Einschluss 1980 bis 1987, Beobachtung über 18 Jahre

Therapie: Methotrexat ab Diagnosestellung

Ergebnisse: Zum Erhebungszeitpunkt Jahr 18 wurde Symptombefreiheit nur bei 5 Patienten angegeben. Alle gehörten zu den 44 von 93 (47,3%) Patienten, die 1 Jahr nach Methotrexat (MTX)-Beginn eine mindestens 50%ige Besserung der Krankheitsaktivität erreichten. Trotz DMARD-Therapie bei 69% der Patienten bestanden durchschnittlich noch 11 synovitisches geschwollene Gelenke. Für eine Subkohorte mit therapiefreier Spontanremission gab es keinen Anhaltspunkt.

Beurteilung: Nach 18 Jahren bestanden im Mittel noch eine hohe Krankheitsaktivität und häufige Glukokortikoidgabe (■ Tab. 1). Symptombefreiheit als möglicher Parameter eines krankheitsfreien Stadiums bestand nur bei einer Minderheit der Patienten, die ein initial gutes Therapieansprechen hatte. Somit sind diese Patienten nicht die, die als „ausgebrannt“ klassifiziert werden könnten, sondern die, die besonders gut auf die Therapie ansprachen.

Fazit: In einer Langzeitkohorte über 18 Jahre ist kein „Ausbrennen“ der RA nachweisbar.

ten sieht der behandelnde Rheumatologe dafür jedoch gar keine Indikation. In einer Analyse der Trends zu Outcome und Behandlung von RA-Patienten in Deutschland [28] hatten im Jahr 2007 15,4% der Patienten keine DMARD-Therapie. Von ihnen waren 45% schon über 10 Jahre erkrankt. Huscher et al. zeigten 2013 [10], dass die DMARD-freien Patienten signifikant häufiger eine lange Krankheitsdauer und eine spät auftretende Form der RA (LORA) aufweisen. Insofern wurde mutmaßlich auch unter Annahme einer „ausgebrannten“ RA kein DMARD mehr gegeben, was zeigt, dass sich das Konzept der „ausgebrannten“ RA hartnäckig bis in unsere Zeit hält. Von den DMARD-freien Patienten in [28] erhielten jedoch 8,1%, also ca. die Hälfte, immer noch niedrig dosiert Glukokortikoide. Auch diesbezüglich haben

Huscher et al. [10] gezeigt, dass ältere Patienten signifikant häufiger Glukokortikoide erhalten, insbesondere jene mit langer Krankheitsdauer. Das heißt, eine signifikante Anzahl von überwiegend älteren RA-Patienten mit längerer Krankheitsdauer erhält in Deutschland keine DMARD-Therapie. Diese wird z. T. durch eine niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie ersetzt. Eine Remission, definiert als DAS28 < 2,6, wurde in diesen Studien bei 29% [28] bzw. 35% [10] aller Patienten erreicht. Wie wir inzwischen wissen, ist diese Remissionsdefinition aber ungenügend, um einen tatsächlich entzündungsfreien Zustand zu beschreiben. Im Vergleich der alten Remissionsdefinition nach DAS28 und den neuen Definitionen von 2011 [7] hatten Patienten nach den alten Kriterien ein schlechteres Outcome als Patienten nach den neuen [25]. Ebenso wurde in der SWEFOT-Studie gezeigt, dass Patienten mit einer DAS28-Remission unter MTX trotzdem eine radiologische Progression aufweisen [19].

» Der klinische Phänotyp der rheumatoiden Arthritis kann sich im Langzeitverlauf und Alter ändern

Die klinische Untersuchung von Langzeit-RA-Patienten erfordert eine andere Bewertung als bei jungen Personen mit kurzem Verlauf. Der klinische Phänotyp der RA kann sich im Langzeitverlauf und Alter ändern, ebenso die subjektive Symptomtoleranz und die Therapieziele des Patienten. Der scheinbare Stillstand einer „ausgebrannten“ RA ist somit wahrscheinlich meist ein Zustand niedriger Krankheitsaktivität, der allzu oft durch Gabe niedrig dosierter Glukokortikoide erreicht wird. Prognostisch werden dabei eine weitere Gelenkerstörung und funktionelle Verschlechterung nicht sicher verhindert. Des Weiteren steigt das Risiko einer kardiovaskulären Komorbidität mit der Dauer der anhaltenden systemischen Entzündung [20] und wird durch eine adäquate DMARD-Therapie signifikant reduziert [1]. Darüber hinaus wurde für extraartikuläre Manifestationen der RA in einer aktuellen Literatur-

übersicht gezeigt, dass die Inzidenzen in neuerer Zeit parallel zur besseren und konsequenteren Therapie abfallen [24] und v. a. nach langer Krankheitsdauer auftreten [17]. Der Verzicht auf eine konsequente DMARD-Therapie unter Annahme einer „ausgebrannten“ RA birgt insofern die Gefahr eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und des Auftretens extraartikulärer Manifestationen in sich.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend findet sich in der Literatur sowohl bezüglich des natürlichen, unbehandelten Verlaufs als auch unter Therapie mit konventionellen DMARDs kein Beleg für ein „Ausbrennen“ der RA im Langzeitverlauf, weder klinisch noch radiologisch. Eine scheinbare Inaktivität der Erkrankung ist u. U. auf den nicht ausreichenden Nachweis einer Restaktivität zurückzuführen. Die verbleibende „schleichende“ Krankheitsaktivität ist dabei prognostisch mit einem erhöhten Risiko für die Patienten verbunden.

» Es gibt weder einen klinischen noch radiologischen Beleg für ein „Ausbrennen“ der RA im Langzeitverlauf

In der modernen RA-Therapie nach dem Prinzip des Treat-to-Target sollten Remission bzw. eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität und prognostische Faktoren die therapiesteuernden Kriterien sein, auch im Alter. Für einen therapeutischen Nihilismus unter der Annahme einer „ausgebrannten“ RA gibt es heutzutage keine wissenschaftliche Basis mehr. Des Weiteren sollten die Risiken einer alleinigen Glukokortikoid-Dauertherapie vs. einer individuell ausgewählten DMARD-Therapie zur Krankheitskontrolle ohne Glukokortikoid-Notwendigkeit auch im Alter beachtet werden. Die Autoren plädieren daher dafür, dass der Begriff „ausgebrannt“ im modernen Management der RA nicht mehr verwendet wird. Unabhängig davon besteht die Notwendigkeit, moderne Therapiestrategien wie auch das Treat-to-target-Prinzip an die besonderen Ge-

Tab. 1 Aktivitätsparameter und Therapie zum Erhebungszeitpunkt Jahr 18

Aktivitätsparameter (MW, n = 85)	
DAS28	4,3
Anzahl geschwollene Gelenke	11,0
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	10,0
BSG (mm/h)	33,5
Patientenangabe (n = 93)	
Symptomfreiheit	5 (5,4%) ^a
Leichte Symptome	19 (20,4%)
Krankheitsaktivität (0–100)	45,5
Therapie	
Methotrexat	36 (38,7%)
Leflunomid	20 (21,5%)
Infliximab	2 (2,2%)
Etanercept	6 (6,5%)
Glukokortikoide p.o.	52 (55,9%)

^aBei Patienten ohne oder mit schlechtem Ansprechen auf Methotrexat nicht beobachtet

gebenheiten älterer und langjähriger RA-Patienten anzupassen. Dazu fehlen bisher noch ausreichend wissenschaftliche Untersuchungen.

Fazit für die Praxis

- Daten aus Langzeitkohorten sprechen gegen die Annahme, dass die RA mit der Zeit „ausbrennt“. Die Mehrheit der Patienten bleibt aktiv und zeigt eine anhaltende radiologische Progression, wenn dies nicht durch die Therapie verhindert wird. Übergänge in einen milderen Verlauf sind über die Jahre aber möglich.
- Bei symptomarmen langjährigen RA-Patienten ist eher ein Stadium niedriger Krankheitsaktivität als ein Stopp der Entzündung zu vermuten.
- Der Verzicht auf eine DMARD-Therapie unter Annahme eines „ausgebrannten“ Krankheitsstadiums birgt die Gefahr einer unterschwellig fortschreitenden Gelenkzerstörung, des Auftretens extraartikulärer Manifestationen und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.
- Das Konzept der „ausgebrannten“ RA ist überholt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. J. Bauhammer
ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden,
Deutschland
J.Bauhammer@acura-kliniken.com

Danksagung. Wir danken Dr. Dietmar Krause für seine Mithilfe bei der Zusammenstellung der Daten der Rateringer Langzeitkohorte.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Bauhammer und C. Fiehn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Fall von nichtmündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Bili A, Tang X, Pranesh S et al (2014) Tumor necrosis factor α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:355–363
2. Brown PE, Duthie JJR (1958) Variations in the course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 17:359–364
3. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A et al (2008) Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 10:R106
4. Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A (2012) Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:658–667
5. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeven D et al (1999) Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42:1854–1860
6. Duthie JJR, Brown PE, Truelove LH et al (1964) Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann Rheum Dis* 23:193–204
7. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al (2011) American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 70:404–413
8. Fiehn C (2014) Rheumatoide Arthritis. In: Lehnert H et al (Hrsg) *Innere Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg
9. Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D, Wassenberg S, Rau R (2013) Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs. *Clin Rheumatol* 32:1735–1742
10. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E et al (2013) Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched pairs analysis

taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol* 31:256–262

11. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Nilsson JA et al (2015) Development of functional impairment and disability in rheumatoid arthritis patients followed for 20 years: relation to disease activity, joint damage, and comorbidity. *Arthritis Care Res* 67:340–348
12. Krause D, Gabriel B, Herborn G et al (2016) Response to methotrexate predicts long-term patient-related outcomes in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 35:1123–1127
13. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al (2012g) German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. *Z Rheumatol* 71:592–603
14. Lenert A, Lenert P (2017) Tapering biologics in rheumatoid arthritis: a pragmatic approach for clinical practice. *Clin Rheumatol* 36:1–8
15. Markuse IM, Akdemir G, Dirven L et al (2016) Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight-controlled treatment. *Ann Intern Med* 164:523–531
16. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA et al (2004) Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol* 69:3–8
17. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC et al (2016) Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 83:625–630
18. Rasker JJ, Cosh JA (1987) The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years. Clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significances of early features. *Clin Rheumatol* 6(Suppl 2):5–11
19. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslund K et al (2012) In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 71:186–191
20. Del Rincón I, Polk JF, O'Leary DH et al (2015) Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74:1118–1123
21. Sharp JT, Wolfe F, Mitchel DM et al (1991) The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 34:660–668
22. Short CL (1964) Long remissions in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 43:401–406
23. Short CL, Bauer W (1948) The course of rheumatoid arthritis in patients receiving simple medical and orthopedic measures. *N Engl J Med* 238:142–148
24. Theander L, Nyhäll-Wäghlin BM, Nilsson JA et al (2017) Severe extraarticular manifestations in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 44:981–987
25. Thiele K, Huscher D, Bischoff S et al (2013) Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72:1194–1199
26. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL et al (2001) The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the

Leitthema

- course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44:2009–2017
27. Wolfe F, Sharp JT (1998) Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 41:1571–1582
28. Ziegler S, Huscher D, Karberg K et al (2010) 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* 69:1803–1808