

Manifestation in jedem Lebensalter

Rheumatoide Arthritis – Keine Alte-Leute-Krankheit

E. Edlmann, Bad Aibling

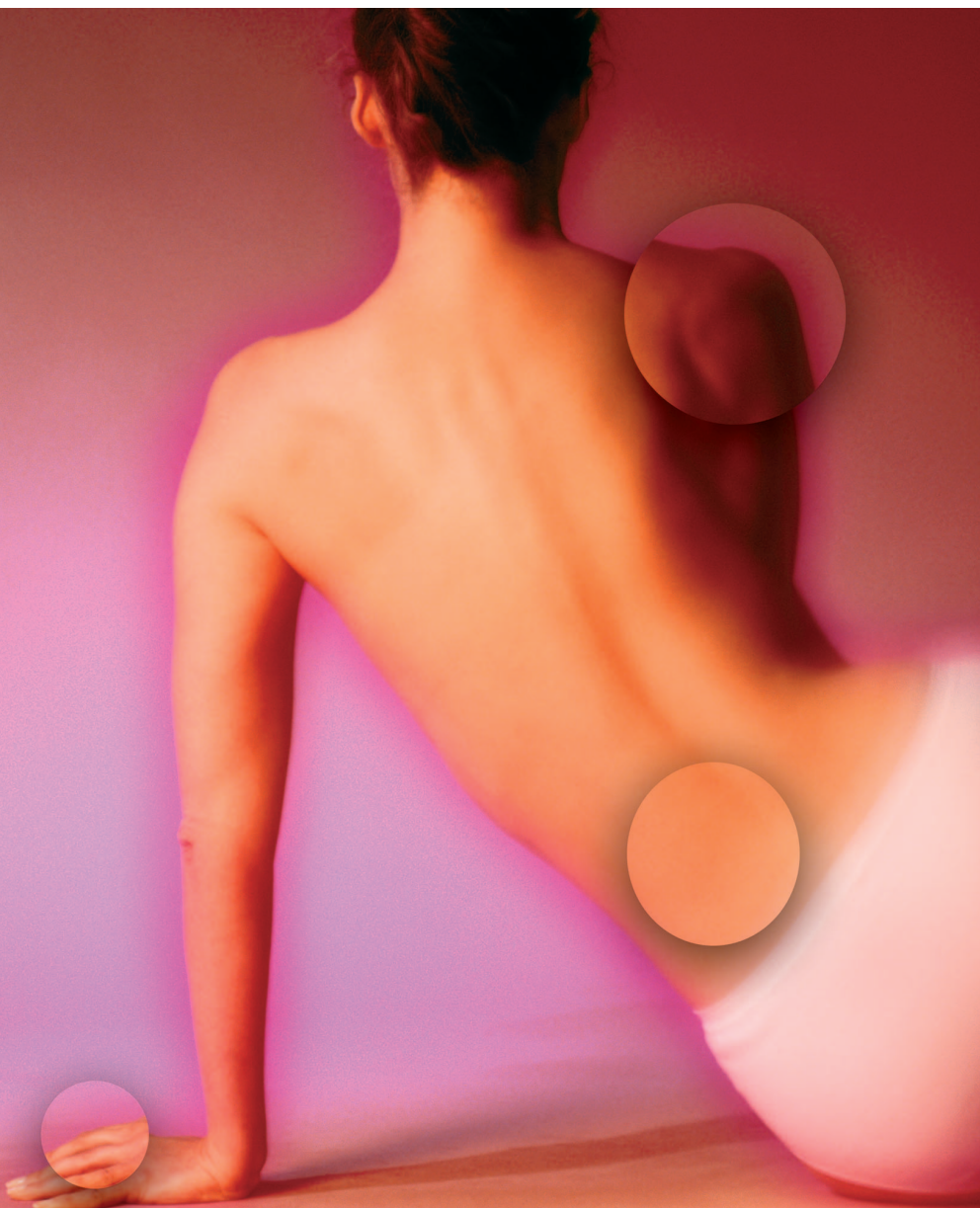
NOTFALLMEDIZIN 2003; 29: 340–346

Die rheumatoide Arthritis ist eine Erkrankung, die sich in jedem Lebensalter manifestieren kann und überwiegend vor dem 60. Lebensjahr beginnt. Entgegen einer früheren und zum Teil leider noch heute verbreiteten Ansicht, dass man bei „Rheuma“ nichts tun könne, besteht inzwischen eine Vielfalt von hoch wirksamen therapeutischen Möglichkeiten, den Krankheitsprozess zu kontrollieren, eine Progredienz zu verhindern oder zumindest so deutlich zu verlangsamen, dass spürbare Beeinträchtigungen der Gelenkfunktionen nicht eintreten.

Von einer rheumatoiden Arthritis (RA) sind etwa 0,8% der Erwachsenenbevölkerung in Westeuropa betroffen (19). Das häufigste Alter bei Erstmanifestation liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei in neuerer Zeit eine Verschiebung der Erstmanifestation in ein etwas höheres Lebensalter beobachtet wird. Die Häufigkeit der rheumatoiden Arthritis nimmt im Alter zu, Patienten ab dem 60. Lebensjahr zeigen eine Prävalenz von zirka 2%. Unbenommen davon kann sich eine rheumatoide Arthritis in jedem Lebensalter manifestieren.

Juvenile idiopathische Arthritis

Im Kindesalter werden durch die Klassifikationskriterien von EULAR/ACR/ILAR verschiedene Subgruppen der juvenilen idiopathischen Arthritis unterschieden. Am meisten Ähnlichkeiten mit dem Gelenkbefallmuster der rheumatoiden Arthritis weisen die juvenile seronegative und juvenile seropositive Polyarthritiden auf. Erstere beginnt häufig im Kleinkindesalter, die juvenile seropositive Polyarthritiden tritt erst im Schulkindalter auf. Vergleichbar mit dieser Subgruppe ist die so genannte extended Oligoarthritiden, das heißt eine prognostisch ungünstigere Verlaufsform der juvenilen Oligoarthritiden mit frühem Krankheitsbeginn, die nach mehr als sechs Monaten in einen polyartikulären Verlauf übergeht. Dieser Verlauf ist häufiger erosiv und lokal destruierend, die Langzeitprognose ist im Vergleich zu einer persistierenden Oligoarthritiden wesentlich schlechter und entspricht dem einer juvenilen seropositiven Polyarthritiden. Insgesamt gleicht die juvenile idiopathische Arthritis in ihrem Ver-



lauf umso seltener der Erwachsenenform, je früher die Erkrankung beginnt. Häufig finden sich oligo-artikuläre Verlaufsformen. Die Prävalenz der juvenilen idiopathischen oder juvenilen chronischen Arthritis variiert von 0,07‰ bis 4,01‰ in weltweiten Untersuchungen sehr stark (8). In einer regionalen Untersuchung in Ost-Berlin in den Jahren 1980 bis 1988 wurde eine Prävalenz von 0,2‰ gefunden (5). Insgesamt sind damit die verschiedenen Manifestationsformen der juvenilen idiopathischen Arthritis um ein bis zwei Zehnerpotenzen seltener als die rheumatoide Arthritis im Erwachsenenalter.

Early und late onset rheumatoid arthritis

Im Erwachsenenalter wird gelegentlich die Alters-rheumatoide Arthritis von der sonstigen rheumatoiden Arthritis unterschieden und abgegrenzt. Gemeint ist damit eine Erkrankung, die sich erst nach dem Erreichen des 60. Lebensjahres manifestiert. Im angelsächsischen Sprachraum werden Begriffe wie early onset rheumatoid arthritis und late- oder elderly onset rheumatoid arthritis verwendet (Abb. 1 und Abb. 2).

Etwa 70–80% der Patienten mit rheumatoider Arthritis haben die Erstmanifestation der Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr. Entsprechend der allgemeinen demographischen Entwicklung scheint dieser Prozentsatz in Zukunft jedoch abzunehmen. Die early onset rheumatoid arthritis zeigt einen höheren Anteil an erkrankten Frauen, das Frauen/Männer-Ratio ist bei 4:1 (1), währenddessen bei der Alters-rheumatoiden Arthritis das Verhältnis bei 1,6:1 liegt. Ähnliche Geschlechterverteilungen der frühen rheumatoiden Arthritis wurden auch von Papadopolus IA. et al., 2003 (14) gefunden. Die Langzeitprognose unterschied sich in dieser Studie mit einem Beobachtungszeitraum von knapp 20 Jahren zwischen early und late onset rheumatoid arthritis nicht, beide Gruppen zeigten einen ähnlichen Grad an radiologischen Veränderungen und Funktionseinschränkungen. Lediglich bei Krank-

heitsbeginn wiesen die Patienten mit einer Alters-rheumatoiden Arthritis eine ausgeprägtere Gelenkbeteiligung und höhere systemische Entzündungsparameter auf als die jüngeren Patienten.

Krankheitsverlauf

Die rheumatoide Arthritis ist unabhängig vom Alter bei Erstmanifestation eine progredient verlaufende Erkrankung. Es wird geschätzt, dass nur etwa 10–30% der Patienten einen milden, durch therapieunabhängige Remissionen geprägten, Verlauf zeigen, mindestens 70% der Patienten zeigen unzureichend oder unbehandelt einen deutlich progredienten Verlauf. Diese Progression ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Gelenkerstörung, beginnend in der Regel im Bereich der Handgelenke, Fingergrundgelenke und Zehengrundgelenke, wobei im Verlauf sämtliche kleinen, mittleren und großen Gelenke betroffen sein können (Abb. 3). Des Weiteren zeigen die Patienten einen abnehmenden funktionellen Status, das heißt sie sind immer weniger imstande einfache Alltagstätigkeiten – wie beispielsweise das Öffnen einer Büchse, Öffnen einer Tür, Heben einer Kaffeekanne – durchzuführen.

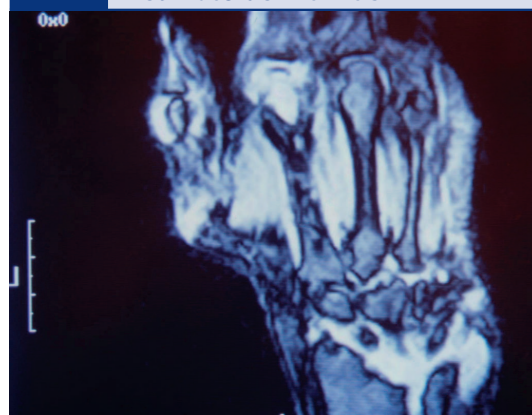
Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhte Mortalität auf, die bei schweren Verläufen analog der Mortalität einer koronaren Dreifäßerkrankung oder eines M. Hodgkin im Stadium IV ist (15). Auch neuere Untersuchungen zeigen eine deutlich erhöhte Mortalität bei rheumatoider Arthritis, wobei kein Unterschied zwischen seronegativen und seropositiven Patienten zu bestehen scheint. Die Gesamtmortalität von Patienten mit rheumatoider Arthritis war zweimal so hoch als die von Kontrollpatienten (17), die Lebenserwartung ist um drei bis 18 Jahre geringer (9). Ein besonders hohes Mortalitätsrisiko wurde bei RA-Patienten mit atlanto-dentaler Dislokation, einer entzündlich-rheumatisch bedingten Gefügelockerung der oberen Halswirbelsäule beobachtet; es ist 8fach höher als beim Durchschnitt der RA-Patienten (18).

Abb. 1 Frühe rheumatoide Arthritis



36-jährige Patientin mit Synovitis der Fingermetacarpalgelenke und des ulnarseitigen Handgelenks.

Abb. 2 Hochgradige destruiende rheumatoide Arthritis



51-jährige Patientin, RA seit 19 Jahren – im MRT (GE T2-gewichtet) hochgradige Destruktionen der Carpalia, des MCP 2 Gelenkes mit deutlicher Signalaufhellung = Synovitis.

Bereits 1994 wurde von Pinkus T. gefordert, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis im Hinblick auf eine Überlebensrate – analog zu Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung und neoplastischer Erkrankung – als dringendes medizinisches Problem, als ein medical emergency, behandelt werden sollten, um die Langzeitkonsequenzen dieser Erkrankung hinreichend zu kontrollieren.

Therapie

Zahlreiche Untersuchungen bei früher rheumatoider Arthritis ergaben, dass bereits in den ersten beiden Krankheitsjahren zu einem hohen Prozentsatz (70%) ein erosiver Verlauf der Erkrankung vorliegt.

Basistherapie

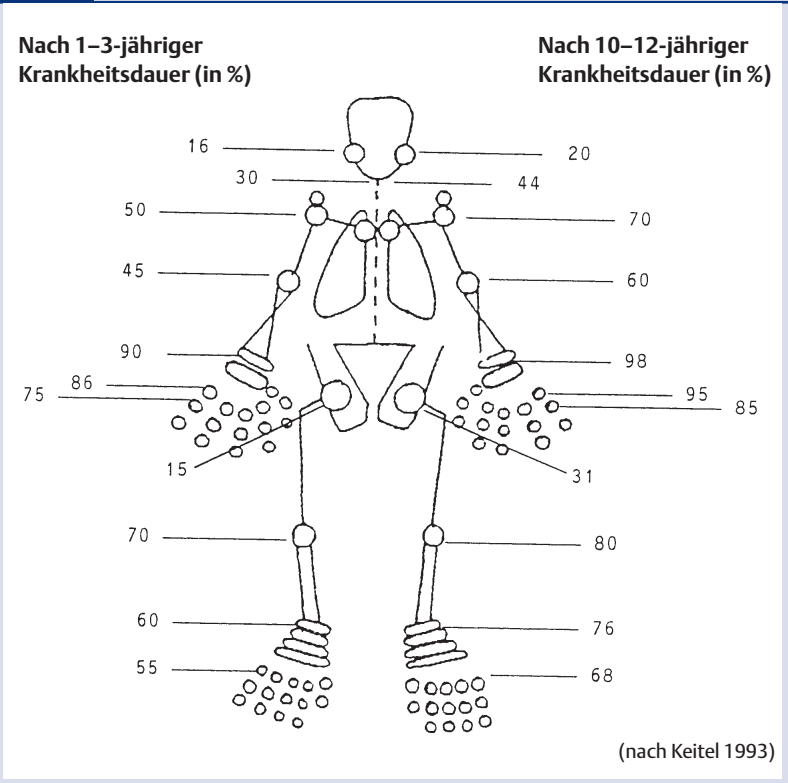
Studien, insbesondere zur Basistherapie mit Methotrexat und parenteralem Gold, aber auch mit Sulfasalazin, zeigten schon vor Jahren, dass ein erosiver Verlauf begrenzt aufgehalten werden kann (16).

Dennoch war die Situation für zahlreiche Patienten mehr als unbefriedigend, nachdem unter den genannten und anderen Basistherapien (mit Ausnahme von Methotrexat) sowohl zahlreiche Therapieversager auftraten, als auch im Mittel nur eine kurze Anwendungsdauer infolge von Nebenwirkungen und Wirkungsverlust beobachtet wurde. Andererseits wurde beobachtet, dass mit einer Methotrexat-Therapie die erhöhte Mortalitätsrate bei rheumatoider Arthritis im Vergleich zu den Patienten, die diese Therapie nicht erhalten, deutlich geringer ist (7). Aufgrund der zunehmenden Evidenz einer hohen Morbidität und deutlich erhöhten Mortalität der rheumatoiden Arthritis, wurde vielfältig die Forderung nach einer intensivierten Basistherapie nicht erst im Langzeitverlauf sondern bereits zu Beginn der rheumatoiden Arthritis erhoben.

Kombinationstherapie

Es wurden Hinweise für eine bessere Wirksamkeit von Kombinationstherapien, insbesondere mit Methotrexat, gefunden. Valide Daten gibt es insbesondere zur Kombination von Methotrexat mit Chlo-roquin und Sulfasalazin, der so genannten Tripple-Therapie, sowie zur Kombination von Methotrexat mit Leflunomid. Alle Daten zu den Kombinationsbasistherapien beruhen jedoch auf Untersuchungen an kleineren Kollektiven. Zumindest die Tripple-Therapie konnte sich in großem Umfang weder in der Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis noch im späteren Krankheitsverlauf als häufig eingesetztes therapeutischen Prinzip durchsetzen. Als durchgehende Erkenntnis aus all diesen Untersuchungen stellte sich jedoch heraus, dass Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unzureichend behandelt sind, wenn nicht neben den gängig verordneten NSAR und gegebenenfalls einer low dose Kortisontherapie auch gleich-

Abb. 3 Häufigkeit des Gelenkbefalls bei rheumatoider Arthritis



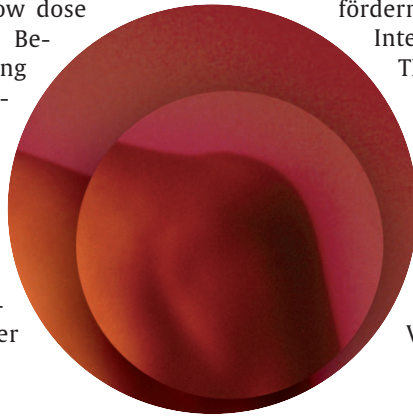
zeitig eine so genannte Basistherapie durchgeführt wird.

Unbenommen davon zeigte sich jedoch in drei verschiedenen Studien in den letzten Jahren, dass bei früher rheumatoider Arthritis durch den Einsatz einer low dose Kortisontherapie ($\leq 7,5$ mg Prednisolon/Tag), die Progredienz radiologischer Erosionen bei gleichzeitig bestehender Basistherapie zusätzlich verlangsamt werden kann. Aufgrund dieser Daten über den basistherapeutischen Effekt einer low dose Kortisontherapie und der guten Wirksamkeit auf die Schmerzen und die Krankheitsaktivität bei der rheumatoiden Arthritis, entwickelte sich in den letzten Jahren eine gewisse Renaissance der low dose Kortisontherapie. Besonderer Beachtung bedarf es hierbei jedoch der eventuellen Entwicklung einer manifesten Osteoporose unter Kortisontherapie, beziehungsweise der Verschlechterung einer

bereits bestehenden Osteoporose. Das heißt, es müssen begleitend prophylaktische Maßnahmen mit ausreichender Calcium- und Vitamin D-Supplementation sowie gegebenenfalls die Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie gewährleistet sein (siehe DVO-Leitlinien, www.bergmannsheil.de).

Biologicals

Dennoch blieb auch mit den Kombinationsbasistherapien bei einer Vielzahl von Patienten mit rheumatoider Arthritis der therapeutische Erfolg unbefriedigend. Erst mit den seit drei Jahren in Europa verfügbaren so genannten Biologicals, die gegen die entzündungsfördernden Zytokine Interleukin-1 und TNF-alpha gerichtet sind, stehen neue – insbesondere bei bisher therapierefraktären Verläufen – hochwirksame Präparate zur Verfügung.



Mit diesen Biologicals stellte sich ein bisher in der Rheumatologie nicht gekannter therapeutischer Fortschritt ein. Dies betrifft Präparate wie den TNF-alpha-Inhibitor Etanercept (Enbrel®), ein Fusionsprotein, das dem physiologischen membrangebundenen Rezeptor für TNF-alpha entspricht und bei subkutaner Applikation im Blut das entzündungswirksame TNF-alpha bindet. Ein weiterer TNF-alpha-Inhibitor ist Infliximab (Remicade®), ein chimärer (d.h. humaner Antikörper mit murinen Anteilen), der TNF-alpha sowohl im Blut als auch membran gebundenes TNF-alpha bindet. In Kürze wird ein weiterer Antikörper gegen TNF-alpha zugelassen werden, der in Deutschland entwickelte vollhumane Antikörper Adalimumab (Humira®). Des Weiteren bereichert ein gegen das entzündungswirksame Interleukin-1 gerichtete Rezeptorprotein Anakinra (Kineret®) die therapeutische Palette an hochwirksamen Biologicals.

Für alle vier Biologicals liegen umfangreiche Studien vor, die zum einen die sehr gute Wirksamkeit bei Therapieversagern (unter Methotrexat) belegen (2, 11, 12, 13, 20), zum anderen eine bisher nicht gekannte exzellente hemmende Wirkung auf den erosiven Verlauf der rheumatoiden Arthritis zeigen. Eine Differentialindikation für den Einsatz der verschiedenen Biologicals besteht derzeit nicht. Insgesamt zeigen 30–40% der Patienten mit und unter TNF-alpha-Inhibitoren eine nicht zufrieden stellende Wirksamkeit, das heißt sie erreichen nicht die so genannten ACR20-Kriterien für eine Wirksamkeit. Infliximab ist in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen und in Europa hat Anakinra eine Zulassung nur in Kombination mit Methotrexat. Bei Unwirksamkeit eines TNF-alpha-Blockers kann durchaus eine Wirksamkeit eines anderen TNF-alpha-Inhibitors bestehen.

Die Besonderheiten der Biologicals, insbesondere von den TNF-Inhibitoren, ist – im Vergleich zu den bisherigen, konventionellen Basistherapien – die sehr rasche und im Einzelfall sehr hohe Wirksamkeit,

die nicht selten mit einer kompletten Suppression der systemischen laborchemischen Entzündungsaktivität bereits innerhalb von wenigen Tagen bis zirka vier Wochen einhergeht. Die Patienten haben nicht mehr das übliche Krankheitsgefühl durch die erhöhte Entzündungsaktivität, und weisen häufig innerhalb kurzer Zeit eine deutlich bessere Funktionskapazität auf. An Nebenwirkungen sind unter Infliximab insbesondere Infusionsreaktionen zu beachten, die immerhin in einem Prozentsatz von 2% einen schweren Verlauf nehmen. Neben dem Abstellen der Infusion ist der Einsatz von Corticosteroiden, Antihistaminika und gegebenenfalls Katecholaminen erforderlich. Weltweit ist bisher kein gesicherter Todesfall im Zusammenhang mit einer Infusionsreaktion bei bisher etwa 370 000 Patienten unter Infliximab beobachtet worden.

Lokale Hautreaktionen treten unter Etanercept in zirka 30%, unter Kineret in etwa 70% auf, sind in der Regel harmlos und führen selten zum Abbruch der Behandlung. Unter den TNF-alpha-Inhibitoren, insbesondere unter Infliximab und Adalimumab wurde eine erhöhte Häufigkeit an Tuberkuloseaktivierungen mit einem relativ hohen Prozentsatz an miliaren und an atypischen nicht pulmonalen Verläufen beobachtet (bisher 221 Patienten bei 370 000 Patienten unter Infliximab). Der Prozentsatz an Tuberkulosefällen unter TNF-alpha-Inhibitoren ist deutlich rückläufig, seit dem weltweit ein Screening vor Therapiebeginn mit Röntgen Thorax und Tuberculin-Test sowie gegebenenfalls eine INH-Prophylaxe gefordert wird. Die sehr effektive Suppression von entzündungswirksamen Zytokinen und damit letztlich auch eine Immunsuppression bedingt, dass unter Biologicals eine etwas erhöhte Rate an schweren Infektionen (2%) zu beobachten ist. Insgesamt erfordern diese Präparate nicht nur bei rheumatoider Arthritis, sondern auch bei Morbus Bechterew (Infliximab) und Psoriasisarthritis (Etanercept) entsprechend einem weltweiten Konsens (4) eine Indikationsstellung und Überwachung durch einen rheumatologisch erfahrenen Arzt.

■ Therapiekosten

Einem breiteren, der hohen Wirksamkeit entsprechenden Einsatz der Biologicals stehen die hohen Kosten dieser Präparate entgegen, die in Deutschland zwischen 13 000 Euro (Infliximab) und 27 000 Euro (Etanercept) pro Jahr liegen. In Deutschland hat dies dazu geführt, dass Biologicals bisher nur in vergleichsweise geringem Umfang, das heißt bei etwa 1% der Patienten mit rheumatoider Arthritis angewandt wurden. Deutschland bildet damit gemeinsam mit Portugal das Schlusslicht innerhalb der Europäischen Union.

Patienten mit rheumatoider Arthritis gehören zu den teuersten Patienten in allen Gesundheitssystemen der Welt. Die Kosten sind in Deutschland ähnlich wie in Schweden und in den Vereinigten Staaten. Sie liegen bei etwa 5000 Euro pro Patient und Jahr direkten Krankheitskosten (stationärer Krankenhausaufenthalt, Arztkosten, Medikamentenkosten, etc.) (3) und bei etwa 10 000 Euro indirekten Krankheitskosten (Arbeitslosengeld, Frühberentung, etc.) (10).

Durch eine effektive Basistherapie, sei es mit Methotrexat, mit Leflunomid oder anderen Basistherapeutika oder auch den Biologicals, verbessert sich die Funktionskapazität, die Fähigkeit eines Patienten mit rheumatoider Arthritis die täglichen Anforderungen des Alltags zu bewältigen teilweise sehr deutlich und innerhalb von wenigen Wochen. Es wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die Kosten der rheumatoiden Arthritis mit einer schlechter werdenden Funktionskapazität steigen (6, 21).

Eine Verbesserung der Funktionskapazität – und vor allem der Erhalt einer guten Gelenkfunktion – spart massiv Kosten, verbessert die Lebensqualität und erhält die Arbeitsfähigkeit. Für die 70% der Patienten mit rheumatoider Arthritis, die noch nicht das 60. Lebensjahr erreicht haben und damit noch nicht im Bereich des derzeitigen Beren-



tungsalters sind, hat eine möglichst effektive und wirksame Therapie der rheumatoiden Arthritis einen enorm hohen Stellenwert für den Verbleib am Arbeitsplatz und für den Erhalt des bisherigen Lebensstandards.

Probleme des Gesundheitssystems

Den hervorragenden therapeutischen Möglichkeiten stehen die Struktur- und Finanzierungsprobleme unseres Gesundheitssystems ebenso entgegen, wie die in den letzten Jahren abnehmende Zahl von internistischen Rheumatologen im fachärztlichen Versorgungsbereich (Wechsel in die hausärztliche Versorgung). Ein Großteil der Patienten mit rheumatoider Arthritis wird ausschließlich durch Hausärzte versorgt. Das Deutsche Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Berlin schätzt, dass dies etwa 70% der RA-Patienten sind. Weitere Erhebungen des DRFZ zeigen, dass diese Patienten nur in etwa 59% der Fälle mit Basistherapien versorgt werden, 83% waren es unter den vom Facharzt Betreuten.

Für eine Verbesserung dieser Defizite ist für die Zukunft eine strukturierte Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und Rheumatologen anzustreben. Die Rahmenbedingungen für die Tätigkeit der Rheumatologen, und für die Umsetzung der therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre, müssen verbessert werden. Nur so wird es gelingen, die Tausende noch im Arbeitsleben stehenden Patienten mit rheumatoider Arthritis vor einer Frühberentung zu bewahren und die hohe Morbidität und Mortalität der Erkrankung zu vermindern.

Summary

Rheumatoid arthritis is a disease that can become manifest at any age, and usually begins before the age of 60.

Despite the earlier – unfortunately sometimes still held – opinion that nothing can be done to treat the condition, a whole range of highly effective therapeutic options are now available for managing the disease process, preventing further progression or at least slowing its progress to such an extent that noticeable impairment of articular function do not occur.

Literatur

1. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A et al. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18 (4 Suppl 20): 49–50
2. Cohen SE, Hurd J, Cush et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twentyfour-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (3): 614–624
3. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39 (1): 28–33
4. Furst. Updated consensus statement on biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl. 2): 2–7
5. Kiessling U, Doring E, Listing J et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980–88. *J Rheumatol* 1998; 25 (9): 1837–1843
6. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (2): 347–356
7. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (8): 1902–1903
8. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002; 29 (7): 1520–1530
9. Mau W, Zeidler H. Follow-up and prognosis in chronic polyarthritis. *Versicherungsmedizin* 1999; 51 (3): 15–21
10. Merkesdal S, Mau W, Ruof J, Bernitt K. Indirekte Kosten in den ersten drei Krankheitsjahren bei Patienten mit chronischer Polyarthritis. *Z Rheumatol* 1999; 57 (Suppl): 2
11. Moreland LW, Baumgartner W, Schiff H et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis, a randomized, controlled trial. *Ann Intern. Med* 1999; 130 (6): 478–486

12. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner W et al. Etanercept (ENBREL) monotherapy for more than 5 years in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 46 (9 Suppl.): 533, Nr.1427
13. Lipsky PE, van der Heijde DM, St.Clair EW et al. the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602
14. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y et al. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. 2003; 23 (2): 70–74
15. Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Scand J Rheumatol Suppl* 1994; 100: 21–30
16. 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* 2002; 41 (2): 196–204
17. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20 (2): 123–127
18. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. High mortality in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol* 2001; 28 (11): 2425–2429
19. Silman A. Rheumatoid arthritis. In: Silman A, Hochberg M: *Epidemiology of the rheumatic diseases.* Oxford University Press, Oxford 2000; 31–71
20. Weinblatt M, Keystone E, Furst D et al. The ARMADA trial: efficacy and safety of adalimumab in patients with active RA at 24 months. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 98, OP0107
21. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (6): 1209–1218

Anschrift des Verfassers

Dr. Edmund Edelmann
Internist/Rheumatologe
Lindenstr. 2
83043 Bad Aibling
Fax: 0 80 61/3 79 21
E-mail: Edmund.Edelmann@t-online.de