

Was gibt es Neues in der Rheumatologie?

Aktuelle Studien im Überblick

In der ersten Hauptsitzung am diesjährigen Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) wurden neue Erkenntnisse zur Therapie in der Praxis wichtiger rheumatischer Krankheiten vorgestellt.

Halid Bas

Die verschiedenen Referenten konzentrierten sich dabei auf einige wenige Punkte und bezogen sich durchweg auf erst kürzlich publizierte Studien zu den Bereichen Spondylarthritis und Psoriasisarthritis, Osteoporose, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis sowie Rückenrehabilitation.

Spondylarthritis und Psoriasisarthritis

Für die ankylosierende Spondylarthritis (AS) und die axiale Spondylarthritis (axSpA) werden heute weitgehend gemeinsame pathophysiologische Mechanismen postuliert, wie Prof. Dr. med. Burkhard Möller, Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern, sagte. Im Tiermodell liess sich nachweisen, dass von Makrophagen sezerniertes Interleukin-(IL-)23 auf CD4-CD8-T-Zellen, die natürlicherweise in den Sehnenansätzen vorkommen, aktivierend wirkt (1). Dies hat lokale Entzündungserscheinungen an den Enthesen mit enchondraler Ossifikation zur Folge und kann die bei AS und axSpA häufige Enthesitis erklären, welche eines der vielen Charakteristika darstellt, die in der Klassifikation der ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) wichtig sind (2).

Eine Beobachtungsstudie aus dem Register Swiss Clinical Quality Management (SCQM) konnte zeigen, dass männliche Patienten mit axialer SpA (axSpA) und AS bei Krankheitsbeginn (definiert als Einsetzen der Rücken-

schmerzen) signifikant jünger sind als Frauen (3). Dieser Unterschied bestand bei der nicht röntgenologischen Frühform (nr-axSpA) nicht. Der mediane Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen AS-Patienten betrug 2,7 Jahre.

Bei Spondylarthritis werden laufend neue Behandlungsstudien durchgeführt. Möller erwähnte eine letztes Jahr publizierte Phase-III-Studie über 24 Wochen. Diese ergab für den Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha-Hemmer Certolizumab (Cimzia®) Hinweise auf ein gutes klinisches Ansprechen bei AS und nr-axSpA (4). In früheren Entwicklungsphasen stehen der Anti-IL-17A-Antikörper Secukinumab und der Anti-p40-Antikörper Ustekinumab.

In einer randomisierten Studie (INFAST Part 1) konnte gezeigt werden, dass die Kombination eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) mit einem TNF-alpha-Blocker, in diesem Fall Infliximab (Remicade®), im Vergleich zu einer Infliximab-Plazebo-Kombination signifikant häufiger zu partiellen Remissionen anhand der ASAS-Kriterien führte (5). Eine Fortsetzung der Studie (INFAST Part 2) ergab Hinweise, dass die Kombinationstherapie über 1 oder 2 Jahre ähnliche Raten biologikafreier Remissionen brachte (6).

Die Gelenkmanifestationen bei Psoriasisarthritis (PsA) sind besonders vielfältig. Zur Symptomkontrolle sind NSAR und topische oder systemische Steroide etabliert, ebenso bei entsprechender

Aktivität die klassischen DMARD sowie die Biologika Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®), Infliximab und Golimumab (Simponi®) und neuerdings auch Certolizumab. Ausserdem befinden sich verschiedene neue Wirkprinzipien (Apremilast, Brodalumab, Secukinumab, Ustekinumab) in Entwicklung.

Bei der rheumatoiden Arthritis ist zweifelsfrei belegt, dass ein früher Diagnose- und Behandlungszeitpunkt für den weiteren Verlauf von grosser Bedeutung ist, bei der PsA ist dies noch nicht so eindeutig dokumentiert. Eine kürzlich publizierte Studie ergab jedoch, dass eine auch nur sechsmonatige Verzögerung der Überweisung zum Rheumatologen bei PsA zu peripheren Gelenkerosionen und zu einer schlechteren Langzeitfunktion führt (7). «Eine frühe Diagnose macht also bei PsA durchaus einen Unterschied», kommentierte Möller.

Osteoporose

Bei der Abschätzung des Frakturrisikos sei das Tool der Osteoporose-Plattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (TOP) (8) zweifellos sehr hilfreich, sagte Dr. med. Bérengère Aubry-Rosier, Service de rhumatologie, CHUV Lausanne. Es kann jedoch nicht Auskunft geben über die Qualität des trabekulären Knochens. Hierfür wurde der TBS (Trabecular Bone Score) entwickelt, der gute ergänzende diagnostische Dienste leistet, da er über die Mikroarchitektur des Knochens Auskunft gibt. Dazu wird das DEXA-Bild der Knochendichtemessung mit einem Computerprogramm auf räumliche Inhomogenitäten zusätzlich analysiert. Dieses liefert bei postmenopausalen Frauen drei mögliche Aussagen zur Knochenqualität:

Wann kann man bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) die Biologikadosis reduzieren?

- ❖ Wenn eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wurde, kann die Dosis von Biologika reduziert werden.
- ❖ Ein Absetzen von Biologika ist eine Option bei sehr früher RA, wenn eine Remission erreicht wurde.
- ❖ Bei etablierter RA kommt ein Absetzen von Biologika nur bei sehr tiefer Remission infrage.
- ❖ Das Vorgehen entspricht also dem aus der Onkologie bekannten Konzept einer intensiven Induktionstherapie vor einer Erhaltungstherapie.

- ❖ TBS über 1350: normal
- ❖ TBS zwischen 1200 und 1350: partiell herabgesetzt
- ❖ TBS unter 1200: herabgesetzt.

Gemäss französischen Empfehlungen zur Interventionsschwelle erhöht ein tiefer TBS das mittels FRAX bestimmte Frakturrisiko, und ein hoher TBS senkt es. Der Entwurf zu den erneuerten Leitlinien des deutschen Dachverbands Osteologie (DVO) sieht optional eine Anhebung der Therapieschwelle bei Abweichung des alters- und geschlechtsgangepassten TBS-Normalwerts vor.

Im Jahr 2014 sind keine neuen Therapien gegen Osteoporose hinzugekommen. Soeben ist aber eine randomisierte Vergleichsstudie zur Kombination von Denosumab (Prolia®) und Teriparatid (Forsteo®) erschienen (9). Diese konnte über eine Beobachtungszeit von 2 Jahren nachweisen, dass die Knochenmineraldichte (KMD) mit der Kombination signifikant besser gesteigert wurde als mit den Einzelkomponenten und dass sie in dieser Hinsicht allen bisher verfügbaren Medikationen überlegen war. Diese Kombination könnte also eine wichtige Behandlungsoption bei Osteoporosepatientinnen und -patienten mit sehr hohem Frakturrisiko werden. Die überlegene Zunahme der KMD unter Denosumab plus Teriparatid war an allen Messorten (Wirbelsäule, Hüfte, Femurhals, distaler Radius) zu beobachten. Im 2. Behandlungsjahr nahm die KMD an Wirbelsäule und Hüfte noch weiter zu, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch nicht mehr signifikant. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine 1-jährige Kombinationsbehandlung ausreicht, kommentierte Aubry-Rosier.

Die Referentin kam auch auf die Diskussion um die tägliche Kalziumzufuhr zu sprechen. Sie erinnerte daran, dass eine tägliche Einnahme des Minerals von 1000 bis 1200 mg ausreichend ist, grössere Mengen hingegen zu vermeiden sind. Die heutigen Empfehlungen sehen daher eine Supplementation mit 500 mg Kalzium pro Tag (plus 800 IE Vitamin D) vor, wenn gesichert ist, dass mit der Ernährung ungefähr weitere 500 mg Kalzium aufgenommen werden. «Es gilt daher, bei jeder Patientin und jedem Patienten eine Anamnese zur Ernährung aufzunehmen, bevor ein Supplement verschrieben wird», forderte Aubry-Rosier.

Rheumatoide Arthritis

Eine italienische Studie bei 1795 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (RA) habe nach Prädiktoren für das Erreichen einer Remission gesucht (10), berichtete Prof. Dr. med. Diego Kyburz, Rheumatologie, Universitätsspital Basel. Eine Remission hatten nach 12 Monaten 34,3 Prozent der Patienten erreicht. Wenig überraschend reichte Patienten mit einer Krankheitsdauer vor Diagnose von weniger als 12 Wochen und solchen, die eine Basistherapie schon innert der ersten 3 Monate erhalten hatten, häufiger eine Basistherapie. Für den Verlauf war zudem wichtig, dass bei Patienten mit spätem Behandlungsbeginn zu einem viel höheren Prozentsatz eine Biologikatherapie notwendig war als bei frühem Beginn (ca. 10 vs. 25%). Von den Patienten in Remission nach einem Jahr hatten bei frühem Behandlungsbeginn 10 Prozent eine Biologikatherapie, bei Beginn später als 3 Monate hingegen 32 Prozent.

Einen «Realitäts-Check» hat eine Studie bei zehn europäischen Rheumato-

logiezentren vorgenommen (11). Für die Rheumatologie am Universitätsspital Zürich zeigte sich, dass nur gerade 11 Prozent der Patienten innert weniger als 12 Wochen nach Symptombeginn gesehen wurden. «Bei der frühen Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt es also sicher noch Potenzial zur Verbesserung», konstatierte Kyburz.

Die EULAR-Empfehlungen wurden letztes Jahr aufdatiert (12). Geändert hat sich nichts Wesentliches. Neu kann initial irgendein Biologikum gegeben werden, nicht mehr nur ein TNF-alpha-Blocker bei Methotrexatversagen, und der Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) ist neu aufgenommen worden. Zudem können Biologika in Kombination eingesetzt werden, wenn Methotrexat (MTX) nicht ausreicht und Risikofaktoren bestehen.

Heute stellt sich oft die Frage, wie vorzugehen ist, wenn ein Patient in Remission ist oder eine tiefe Krankheitsaktivität (Low Disease Activity State, LDAS) aufweist. Hierzu sind verschiedene Studien durchgeführt worden. PRESERVE untersuchte bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität (Disease Activity Score [DAS] 3,2–5,1) bei Erreichen einer deutlichen Besserung (DAS ≤ 3,2) unter MTX plus Etanercept 50 mg/Woche in Woche 36 in drei Armen den Verlauf bis Woche 88 mit der unveränderten Kombination, mit MTX plus Etanercept 25 mg/Woche sowie mit MTX plus Placebo (13). Dabei zeigte sich beim Anteil der Patienten in Remission zwischen den beiden Etanerceptdosierungen kein signifikanter Unterschied, während die Patienten unter MTX plus Placebo nur halb so hohe Remissionsraten aufrechterhielten. OPTIMA beobachtete den Effekt eines Biologikastopps bei MTX-naiven Patienten mit früher RA, die zu MTX plus Adalimumab (ADA) oder MTX plus Placebo randomisiert worden waren (14). Nach 26 Wochen erfolgte bei den Patienten der MTX + ADA-Gruppe mit stabiler LDAS die Randomisierung zur Fortführung der Therapie oder zum Absetzen von ADA für weitere 52 Wochen. Die Outcomes hinsichtlich DAS < 3,2 und radiologischer Nichtprogression waren in den beiden Gruppen ähnlich. Von Patienten mit etablierter RA (mittlere Dauer 7,5 Jahre) wurden in der

MERKSÄTZE

- ❖ Bei ankylosierender Spondylarthritis (AS) und axialer Spondylarthritis (axSpA) zeigen experimentelle Daten eine zentrale Rolle für die Interleukin-(IL-)23/IL-17-Achse der inflammatorischen Stimulation.
- ❖ In Phase III befindet sich Certolizumab bei AS und axSpA, in früheren Entwicklungsphasen der Anti-IL-17A-Antikörper Secukinumab und der Anti-p40-Antikörper Ustekinumab.
- ❖ Zur Entstehung der Psoriasisarthritis (PsA) bestehen sehr ähnliche Auffassungen wie für andere Typen von Spondylarthropathien.
- ❖ Bei PsA ist neuerdings auch Certolizumab zugelassen, eine Reihe weiterer Therapieansätze befindet sich in Entwicklung.
- ❖ Zur besseren Abschätzung des Frakturrisikos bei Osteoporose wird der aus den DEXA-Bildern errechnete Trabecular Bone Score (TBS) als Mass für die Knochenqualität propagiert.
- ❖ Bei Osteoporosepatienten mit sehr hohem Frakturrisiko könnte die Kombinationsbehandlung Denosumab plus Teriparatid eine wichtige Behandlungsoption werden.
- ❖ Für die Kalzium-Vitamin-D-Supplementation ist wegen der Wahl der richtigen Kalziumdosis die Ernährungsanamnese wichtig.
- ❖ Bei rheumatoider Arthritis soll Methotrexat (MTX) innert 3 Monaten begonnen und eine Remission angestrebt werden.
- ❖ Wenn orales MTX in der Dosis von 15 mg pro Woche nicht ausreicht, soll zu MTX s.c. gewechselt werden.
- ❖ Bei ungenügendem MTX-Ansprechen ist ein Biologikum hinzuzufügen.
- ❖ Die Prednisondosis soll weniger als 8 mg pro Tag betragen.
- ❖ Glykosaminoglykane (Glucosamin, Chondroitin) sowie die intraartikuläre Viskosupplementierung mit Hyaluronsäure behalten trotz kontroverser Beurteilungen ihren Platz in einem umfassenden Behandlungsplan bei Kniegelenksarthrose.
- ❖ Eine intensive Physiotherapie könnte bei aktiver Spondylarthritis helfen, die Dosis des Biologikums und die Kosten tiefer zu halten.

HONOR-Studie diejenigen, die seit 6 Monaten unter ADA plus MTX in Remission waren, entweder weiterbehandelt, oder ADA wurde abgesetzt (15). Nach ADA-Entzug erfuhren 40 Prozent einen Flare, nach ADA-Wiederaufnahme erreichten jedoch innert 9 Monaten 100 Prozent wieder eine LDAS, das Biologikum hatte also in dieser Situation keine geringere Wirksamkeit. Der DAS28 zu Beginn erwies sich bei diesen Patienten als guter Prädiktor einer LDAS/Remission nach einem Jahr: je tiefer, desto eher der Erhalt der Remission. Aus diesen Studien ergeben sich Hinweise zum Vorgehen bei der Therapie der RA mit Biologika (*Kasten*).

Subkutan verabreichtes MTX ist besser wirksam als orales MTX, und die Vermutung liegt nahe, dass dies mit einer geringeren Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme zu tun hat. Eine neue Studie

hat dies untersucht und fand eine Dissoziation der Bioverfügbarkeitskurven zwischen den beiden Applikationsarten ab einer oralen MTX-Dosis von 15 mg pro Woche (16). Dies bedeutet, dass eine Steigerung der MTX-Dosis über 15 mg pro Woche keinen zusätzlichen Nutzen bringt.

Auch bei Kortikosteroiden gibt es eine wichtige Dosisgrenze, wie eine Beobachtungsstudie an 779 Patienten mit 7203 Patientenjahren belegen konnte (17). Es zeigt sich, dass die Mortalität (alle und kardiovaskuläre Ursachen) bei einer Tagesdosis über 8 mg und bei einer kumulativen Steroiddosis über 40 g erhöht war. Demgegenüber war jedoch die Mortalität vermindert bei einer Steroidgesamtosis unter 9 g. Dies kann so interpretiert werden, dass niedrige Steroiddosen auch für die Mortalitätsursachen wichtige Entzündungsvorgänge hemmen, hohe Dosen

hingegen schädlich sind. Für die Praxis bedeutet dies, dass Prednison tief dosiert werden soll, konkret unter 8 mg pro Tag.

Osteoarthritis

Zum Thema Arthrosen griff Dr. med. Lukas Wildi, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, die wechsellvollen Diskussionen um die Glykosaminoglykane (Chondroitin, Glucosamin) auf. Während EULAR 2003 und die Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2008 noch festhielten, dass Glucosamin und Chondroitin eine symptomatische Wirkung haben und strukturmodifizierend wirken könnten, halten die neuesten OARSI-Empfehlungen zur Kniearthrose die beiden Glykosaminoglykane sowie intraartikuläre Hyaluronsäureinjektionen zusammen mit etlichen anderen Wirkprinzipien für Behandlungen von «unsicherer Zweckmässigkeit» (18). Die Änderung der Einschätzung geht auf eine umstrittene Netzwerkmetaanalyse zurück, die zum Ergebnis kam, dass Glucosamin, Chondroitin und die Kombination der beiden im Vergleich zu Placebo keine Minderung der Gelenkschmerzen bewirken und auch keinen Einfluss auf die Verschmälerung des Gelenkspalts zeigten, und sich in forschenden Formulierungen gegen deren weiteren Einsatz wandte (19). Allerdings, so Wildi, zeigte ein genauerer Blick auf die Forest-Plots, dass sowohl für die Einzelwirkstoffe als auch für deren Kombination jeweils Effektstärken in der Schmerzreduktion resultierten, die mit einer statistisch relevanten, wenn auch klinisch geringen Wirkung vereinbar sind. Dies ist hingegen für die Gelenkspaltverschmälerung nicht im selben Mass gegeben. Die negative Einschätzung hat auch in die Empfehlungen des American College of Rheumatology (ARC) von 2012 Eingang gefunden (20). Die American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) hielt 2013 fest, dass sie Glucosamin und Chondroitin bei Patienten mit symptomatischer Kniegelenkarthrose nicht empfiehlt, und bezeichnet die Stärke der Empfehlung als stark (21). Die dieses Jahr publizierte LEGS-Studie fand hingegen mit den Nahrungsergänzungsmitteln Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat jeweils allein oder in Kombination im Vergleich zu Placebo

für die Kombinationstherapie positive Ergebnisse (22). Für die Kombination ergab sich nach 2 Jahren eine signifikant geringere Gelenkspaltverschmälerung. Beim Parameter Schmerz schnitten die aktiv behandelten Gruppen hingegen nicht signifikant besser ab als die Placebogruppe. In der am diesjährigen EULAR in einem Poster vorgestellten Multicentric Osteoarthritis Intervention Study (MOVES) wurde bei Patienten mit schmerzhafter Kniegelenkarthrose Glucosaminhydrochlorid und Chondroitinsulfat mit dem NSAR Celecoxib (Celebrex®) verglichen (23). Zwischen den Behandlungsmethoden liessen sich nach 6 Monaten Follow-up bei sämtlichen Endpunkten (Funktion, Schmerz, Schwellung, Erguss) keine Differenzen erkennen. Aus den kurz vorgestellten Daten zog Wildi folgenden Schluss: «Die Glykosaminoglykane sind immer noch Teil eines umfassenden Arthrosebehandlungsplans, dies insbesondere für polymorbide Patienten mit vielen Begleitmedikationen. Unsicherheiten hinsichtlich Kosteneffektivität, Behandlungsdauer und Dosierung bleiben. Wir werden sicher noch viele weitere Studien und weitere Metaanalysen sehen, die wir mit Interesse verfolgen werden.»

Für die Viskosupplementation zur Therapie der Kniegelenkarthrose hatte ein Cochrane-Review schon 2005 eine positive Beurteilung ergeben (24). Dem widersprach 2012 ein systematischer Review mit Metaanalyse und erklärte, dass die Viskosupplementation mit einem kleinen und klinisch irrelevanten Nutzen assoziiert sei, aber auch mit einem erhöhten Risiko für ernsthafte Nebenwirkungen (25). Gleich drei Studien mit teilweise geringen Patientenzahlen und mit methodischen Mängeln kommen jedoch 2014 zu durchaus positiven Einschätzungen. So war die einmalige intraartikuläre Injektion eines Hyaluronsäuregels gegenüber Methylprednisolonacetat nach 12 Wochen nicht unterlegen und wurde gut vertragen (26). Der Effekt hielt auch über 26 Wochen an, während derjenige des Glukokortikoids abnahm. Eine erneute Injektion nach 26 Wochen erbrachte Langzeitverbesserungen ohne erhöhte Sensitivitätsrisiken oder Komplikationen. In einer anderen Studie war Hyaluronsäure nach 5 Wochen einer Therapie mit NSAR nicht unterlegen

(27). Anhand der Daten der FLEXX-Studie errechneten Ökonomen, dass die Injektion eines biotechnisch hergestellten Hyaluronsäurepräparats weniger kostenintensiv und effektiver als eine NSAR-Behandlung ist (28). Diese Studiendaten interpretierte Wildi so: «Die Viskosupplementation ist immer noch Teil eines umfassenden Arthrosebehandlungsplans. Unsicherheiten bleiben hinsichtlich der Präparatwahl (Molekulargewicht, Crosslinks), der Therapiedauer und der Dosierung.»

Rückenrehabilitation

Zum Thema Rückenschmerzen und Rehabilitation wird geradezu verschwenderisch publiziert, wie eine PubMed-Suche von PD Dr. med. Stefan Bachmann, Chefarzt Rheumatologie und internistische Rehabilitation, Kliniken Valens, für den Zeitraum der letzten 12 Monate ergab: Er fand 485 Publikationen, dazu kommen noch etliche EULAR-Abstracts.

Eine Pilotstudie aus Deutschland hat die Wirksamkeit einer Physiotherapie untersucht, wenn sie bei aktiver SpA mit einer niedrig dosierten Etanerceptbehandlung kombiniert wird (29). Die 20 Patienten erhielten 25 mg Etanercept pro Woche sowie eine ambulante Rehabilitation mit drei aktiven Trainings von 45 bis 60 Minuten pro Woche für 4 Monate. Nach 6 Monaten Beobachtung waren die Verläufe verschiedener Krankheitsscores sowie der Schmerzeinschätzung auf der visuellen Analogskala unter dem kombinierten Behandlungsplan sehr positiv. 9 von 17 Patienten, welche die Studie abschlossen, blieben bei der tieferen Etanerceptdosis, und 15 Patienten nahmen nur noch signifikant tiefere NSAR-Dosierungen. Die Autoren errechneten durch die Physiotherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Etanercept über 24 Wochen Kosteneinsparungen von rund 76 000 Euro für die ganze Gruppe.

Bei der Therapie der lumbalen Diskushernie konkurrieren chirurgische und nichtoperative Therapie. Eine amerikanische Studie hat 1244 solche Patienten entweder zur Operation oder zur Rehabilitation randomisiert und die Outcomes nach 3 Monaten sowie 1, 2, 4 und 8 Jahren verglichen (30). Sie fand einen deutlichen Benefit der Chirurgie für alle Messpunkte, zudem äusserten die

operierten Patienten eine grössere Zufriedenheit bezüglich der Symptomlinderung. «Wenn Patienten Angst haben vor dem Eingriff und sich lieber nicht operieren lassen wollen oder wenn Kontraindikationen für die Operation bestehen, können mit konservativen, rehabilitativen Massnahmen ebenfalls Verbesserungen über bis zu 8 Jahre erzielt werden», erklärte Bachmann.

Ein dieses Jahr erschienener Cochrane-Review befasste sich mit randomisierten klinischen Studien, welche aktive Rehabilitationsbemühungen mit dem Ziel der Funktionsverbesserung mit üblichem Management (Beratung oder Physiotherapie zur Thromboseprophylaxe) bei Patienten nach Operation wegen Lumbalstenose verglichen (31). Die Forest-Plots zeigen für langfristigen Funktionszustand, für Rückenschmerzen sowie für Schmerzen in den Beinen statistisch signifikant bessere Outcomes, wenn an die Operation eine Physiotherapie angeschlossen wird. ❖

Halid Bas

Quelle: «Was gibts Neues», Session 1, SGR-Jahreskongress, 4. und 5. September 2014 in Interlaken.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Referenzen:

- Sherlock JP et al.: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- t+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18 (7): 1069–1076.
- Rudwaleit M et al.: The Assessment of Spondylo-Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1): 25–31.
- Ciurea A et al.: Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis* 2014; 73(10): 1908–1910.
- Landewé R et al.: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 39–47.
- Sieper J et al.: Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 101–107.
- Sieper J et al.: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 108–113. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203460. Epub 2013 Jun 5.
- Haroon M et al.: Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858. [Epub ahead of print]
- www.oesteorheuma.ch
- Leder BZ et al.: Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1694–1700.
- Gremese E et al.: Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 858–862.
- Raza K et al.: Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1822–1825.
- Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492–509.
- Smolen JS et al.: Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9870): 918–929.
- Smolen JS 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* 2014; 383(9914): 321–332.
- Tanaka Y et al.: Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov 28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016. [Epub ahead of print]
- Schiff MH et al.: Head-to-head, randomised, cross-over study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1549–1551.
- del Rincón I et al.: Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(2): 264–272.
- McAlindon TE et al.: OARS1 guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(3): 363–388.
- Wandel S et al.: Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4675.
- Hochberg MC et al.: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(4): 465–474.
- Jevsevar DS: Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013; 21 (9):571–576.
- Fransen M et al.: Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. [Epub ahead of print]
- Hochberg M et al.: EULAR 2014: Poster SAT0427.
- Bellamy N et al.: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005321.
- Rutjes AW et al.: Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(3): 180–191.
- Leighton R et al.: NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(1): 17–25.
- Ishijima M et al.: Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 (1): R18. [Epub ahead of print]
- Hatoum HT et al.: Cost-effectiveness analysis of intra-articular injections of a high molecular weight bioengineered hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis knee pain. *J Med Econ* 2014; 17(5): 326–337.
- Meier FM et al.: Efficacy of intensive physical therapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: Suppl 3 A946 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2837.
- Lurie JD et al.: Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: eight-year results for the spine patient outcomes research trial. *Spine* 2014; 39(1): 3–16.
- McGregor AH et al.: Rehabilitation following surgery for lumbar spinal stenosis. *A Cochrane review. Spine* 2014; 39(13): 1044–1054.