

G. Kolarz  
J. Hermann  
I. Krajnc  
E. Palkonyai  
O. Scherak  
Ch. Schödl  
F. Singer  
P. Temesvari  
E. Wagner  
A. Wottawa

## Funktionelle Kapazität und Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) im Serum bei Patienten mit Alterspolyarthrititis

Eingegangen: 4. April 2001  
Akzeptiert: 9. August 2001

Die Studie wurde vom Ungarischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung Nr. T021129 unterstützt

Univ.-Prof. Dr. G. Kolarz (✉)  
OA Dr. Ch. Schödl  
Rheuma-Sonderkrankeanstalt der SVA  
der gewerblichen Wirtschaft  
A. Malchergasse 1  
2500 Baden, Austria  
und Ludwig-Boltzmann-Institut  
für Altersforschung  
Wien, Austria  
Fax: +43-22 52 / 8 95 11-3 00  
E-Mail: gernot.kolarz@sva.sozvers.at

OA Dr. J. Hermann  
Med. Univ.-Klinik Graz  
Auenbruggerplatz 15  
8036 Graz, Austria

Univ.-Prof. Dr. I. Krajnc  
Klinische Abteilung  
für Innere Medizin Maribor  
Ljubljanska u. 5  
20015 Maribor, Slovenia

Dr. E. Palkonyai  
ORFI – V. Rheumatologia  
Frankel Leó u. 38–40  
1023 Budapest, Hungary

Univ.-Prof. Dr. O. Scherak  
Rheumasonderkrankehaus der SVA  
der Bauern  
Renngasse 2  
2500 Baden Austria

Univ.-Doz. Dr. F. Singer  
Rehabilitationszentrum der SVA  
der Arbeiter  
Tiergartenstraße 3 c  
2381 Laab im Walde, Austria

Univ.-Doz. Dr. P. Temesvari  
ORFI – V. Rheumatologia  
Frankel Leó u. 38–40  
1023 Budapest, Hungary

OA Dr. E. Wagner  
5. Med. Abteilung des Wilhelminenspitals  
Montleartstraße 37  
1160 Wien, Austria

Dr. A. Wottawa  
Institut für Rheumatologie  
Marchetstraße 78  
2500 Baden, Austria

### Functional capacity and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in the serum of patients with late onset rheumatoid arthritis

■ **Zusammenfassung** Bei 58 von 175 Patienten mit chronischer Polyarthrititis lag der Krankheitsbeginn nach dem 60. Lebensjahr. Es konnten somit 58 Patienten mit Alters-Polyarthrititis mit den 117 Patienten mit Erwachsenen-Polyarthrititis bezüglich klinischer Parameter und der Funktionskapazität verglichen werden. Bei 104 Patienten wurde zusätzlich das Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) im Serum bestimmt.

Neben den bekannten Unterschieden zwischen den beiden Krankheitsentitäten – der Anteil der Männer lag bei Alters-Polyarthrititis nur gering unter dem der Frauen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit war bei Alters-Polyarthrititis erhöht – fand sich bei Patienten mit Alters-Polyarthrititis ein signifikant schlechterer funktioneller Wert gemessen am HAQ (Health Assessment Questionnaire) und ein signifikant höherer Serum-COMP-Wert. In Korrelationsuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass beide Parameter altersabhängig waren. Während der HAQ auch mit den Entzündungsparametern positiv korrelierte, konnte ein solcher Zu-

sammenhang für Serum-COMP nicht nachgewiesen werden.

Es wird daraus geschlossen, dass bezüglich der Krankheitsaktivität aber auch der funktionellen Kapazität und des COMP-Spiegels kein sicherer direkter Unterschied zwischen den Krankheitsentitäten besteht. Die gefundenen Unterschiede könnten altersabhängig sein, insbesondere begleitende arthrotische Prozesse in großen Gelenken könnten zu höheren COMP-Spiegeln im Alter beitragen.

■ **Summary Objective** To compare late onset with adult onset rheumatoid arthritis. **Methods** Fifty-eight patients with late onset rheumatoid arthritis (LORA) were compared to 117 patients with adult onset rheumatoid arthritis (AORA) with respect to clinical and functional para-

eters. Furthermore, in 104 patients serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) was measured. Results were compared by means of ANOVA and possible influences of age, gender and clinical parameters were evaluated by Spearman rank correlation. **Results** Except a different distribution in gender (40% males in the LORA group) and a higher ESR, no differences could be found with respect to clinical parameters. However, a significantly higher HAQ score and significantly higher serum-COMP levels could be shown in the LORA group. HAQ scores correlated not only with disease activity parameters (C-reactive protein, disease activity score) but also with the age. Serum-COMP levels did show a correlation with the age as well, but not with disease activity. **Conclusion** It is concluded

that the higher serum-COMP levels in late onset rheumatoid arthritis could be due to concomitant osteoarthritic processes in larger joints, which are not symptomatic. The age dependence of the HAQ score is only weak, but may be the reason why patients with LORA show a worse functional capacity compared to patients with adult onset rheumatoid arthritis.

#### ■ **Schlüsselwörter**

Alters-Polyarthrititis –  
Cartilage Oligomeric Matrix  
Protein –  
Health Assessment Questionnaire

#### ■ **Key words**

Late onset rheumatoid arthritis –  
cartilage oligomeric matrix  
protein –  
health assessment questionnaire

## Einleitung

Die chronische Polyarthrititis mit einem Beginn im höheren Lebensalter (Late Onset Rheumatoid Arthritis, LORA) wird immer wieder der Erwachsenen-Polyarthrititis (Adult Onset Rheumatoid Arthritis, AORA) gegenübergestellt. Studien über klinische Befunde und Labordaten ergeben aber widersprüchliche Ergebnisse. Während in manchen Studien gezeigt wird, dass bei Patienten mit LORA die Entzündungsaktivität zu Beginn der Erkrankung höher ist (11, 17) finden sich in anderen Studien keine klinischen Unterschiede zwischen LORA- und AORA-Patienten (7, 8, 15). Auch bezüglich des Verlaufes finden sich ähnliche Widersprüche: Während in einzelnen Studien auf eine schnellere Krankheitsprogression und eine schnellere Abnahme der funktionalen Kapazität bei LORA hingewiesen wird (7, 18), finden andere Untersucher bei LORA-Patienten eine signifikant bessere Prognose (3, 15), bzw. häufiger Remissionen (10).

In der vorliegenden Studie werden die klinischen Befunde von Patienten mit Erwachsenen-Polyarthritiden von Patienten mit Alters-Polyarthritiden gegenübergestellt, wobei zusätzlich zu den klinischen Befunden auch die funktionelle Kapazität verglichen wird. Bei einem Teil der Patienten wurden außerdem die Serumkonzentrationen des COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) gemessen.

## Patienten und Methoden

Rheumazentren aus Österreich, Slowenien und Ungarn führen eine über drei Jahre laufende Studie über prognostische Faktoren bei chronischer Polyarthrititis durch, wobei ambulante und stationäre Patienten mit einer Krankheitsdauer von maximal drei Jahren eingeschlossen werden. Die Befunde der ersten Visite von insgesamt 175 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die an dieser multizentrischen, prospektiven Verlaufsstudie teilnehmen, wurden für diesen Vergleich herangezogen. Bei 117 Patienten lag der Beginn der Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr, 58 Patienten waren bei Beginn der Erkrankung 60 Jahre oder älter. Die Erkrankungsdauer aller Patienten lag unter drei Jahren, im Mittel bei 1,5 Jahren.

An klinischen Parametern wurde die anamnestische Angabe der Zahl der befallenen Gelenke zu Krankheitsbeginn, die Morgensteifigkeit in Minuten, die Zahl der schmerzhaften Gelenke („68-Joint count“), die Zahl der geschwollenen Gelenke („66-Joint count“), der Disease Activity Score (12), eine eventuelle niedrig dosierte Corticoidtherapie und gegebenenfalls eine bereits eingeleitete Basistherapie erhoben. Als Maß für den funktionellen Status wurde das Health Assessment Questionnaire (HAQ) herangezogen (5, 16). An Labordaten wurde die Blut-

senkungsgeschwindigkeit nach Westergren, das C-reaktive Protein und die Rheumafaktor-Idiotypen (radiale Immundiffusion, Fa. Dade Behring) verglichen. Zusätzlich wurde bei 104 Patienten das COMP gemessen. Die Verteilung dieser Patienten unterschied sich hinsichtlich Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Corticosteroidtherapie, Zahl der schmerzhaften bzw. der geschwollenen Gelenke, DAS, Morgensteifigkeit, HAQ, Schmerz, CRP und Rheumafaktor-subsets vom Gesamtkollektiv nicht signifikant. Die COMP-Bestimmung wurde mittels eines kommerziellen Assays (Fa. Wieslab, Lund, Schweden) durchgeführt.

Die klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Wie zu erwarten war, ist neben dem Alter auch die Geschlechtsverteilung signifikant verschieden – Männer sind bezüglich einer Erkrankung an Alterspolyarthritis nicht bevorzugt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels eines SAS-Programmes, wobei neben der deskriptiven Statistik eine Rangkorrelation nach Spearman und eine Varianzanalyse durchgeführt wurden.

## Ergebnisse

Mittelwerte und Standardabweichungen der Variablen sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des C-reaktiven Proteins, der Zahl der geschwollenen Gelenke, der Zahl der schmerzhaften Gelenke und auch der vorangegangenen Basistherapie. Auch hinsichtlich der Idiotypen der Rheumafaktoren fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede.

**Tab. 1** Klinische Daten der Patientenkollektive (<sup>1</sup>)ANOVA, <sup>2</sup>)CHI<sup>2</sup>-Test)

	Erwachsenen-Polyarthritis (AORA)	Alters-Polyarthritis (LORA)	p <
N	117	58	
Alter in Jahren zu Krankheitsbeginn <sup>1</sup> ( $\bar{x}$ , s)	44,4 ± 10,7 [17–60]	66,7 ± 4,4 [60–83]	0,001
Weiblich (n) <sup>2</sup>	95 (81,2%)	35 (60,3%)	0,03
Krankheitsdauer in Monaten <sup>1</sup> ( $\bar{x}$ , s)	18,6 ± 11,6 [1–36]	15,8 ± 10,6 [1–36]	n. s.
IgM-RF pos. (n) <sup>2</sup>	77 (66%)	35 (60%)	n. s.
Niedrig dosiertes Prednisolon (≤ 10 mg/d) (n) <sup>2</sup>	41 (35%)	22 (38%)	n. s.

**Tab. 2** Vergleich der untersuchten klinischen Variablen (ANOVA)

	Erwachsenen-Polyarthritis (AORA)	Alters-Polyarthritis (LORA)	p <
Zahl der befallenen Gelenke ( $\bar{x}$ , s)	12,7 ± 9,4 [1–49]	12,2 ± 9,0 [2–40]	n. s.
Zahl der schmerzhaften Gelenke ( $\bar{x}$ , s)	15,3 ± 11,8 [0–53]	18,9 ± 15,5 [0–67]	n. s.
Zahl der geschwollenen Gelenke ( $\bar{x}$ , s)	9,8 ± 7,8 [0–39]	10,1 ± 7,6 [0–34]	n. s.
Disease Activity Score ( $\bar{x}$ , s)	5,1 ± 1,2 [1,7–8,4]	5,4 ± 1,4 [2,1–8,0]	n. s.
Morgensteifigkeit in Minuten ( $\bar{x}$ , s)	40,0 ± 49,9 [0–300]	67,5 ± 120,8 [0–840]	0,04
Health Assessment Questionnaire ( $\bar{x}$ , s)	0,71 ± 0,51 [0–2,35]	1,00 ± 0,67 [0–2,6]	0,002
Schmerz (VAS) in mm ( $\bar{x}$ , s)	42,4 ± 21,1 [0–100]	48,1 ± 24,4 [5–100]	n. s.

**Tab. 3** Vergleich der Laborwerte (ANOVA)

	Erwachsenen-Polyarthritis (AORA)	Alters-Polyarthritis (LORA)	p <
ESR (mm/h) ( $\bar{x}$ , s)	32,7 ± 23,6 [3–115]	41,2 ± 26,8 [3–100]	0,04
CRP (mg/l) ( $\bar{x}$ , s)	19,4 ± 22,2 [0–100]	24,1 ± 24,6 [0–99]	n. s.
IgG-RF (ng/ml) ( $\bar{x}$ , s)	20,3 ± 12,8 [6–75]	16,6 ± 9,4 [6–40]	n. s.
IgM-RF (ng/ml) ( $\bar{x}$ , s)	104,1 ± 140,2 [6–400]	102,3 ± 153,1 [6–400]	n. s.
IgA-RF (ng/ml) ( $\bar{x}$ , s)	4,3 ± 3,5 [0,3–15,0]	3,8 ± 3,8 [1,0–22,1]	n. s.
COMP (ng/ml) ( $\bar{x}$ , s)	1442 ± 343 [700–2385] (n = 71)	1652 ± 344 [1090–2365] (n = 33)	0,005

Dagegen war bei der Alters-Polyarthritis eine statistisch signifikant längere Morgensteife, eine höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit und ein höherer HAQ-Score zu finden. In dieser Gruppe waren auch die COMP-Werte signifikant höher.

Wegen dieser signifikanten Unterschiede wurden die untersuchten Variablen darauf geprüft, wie weit sie von einander abhängig sind. Tabelle 4 gibt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Variablen wieder, bei denen ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Wenn man nur die signifikanten Korrelationen berücksichtigt, bei denen der Spearman-Korrelationskoeffizient zumindest über 0,3 liegt, ergibt sich neben dem engen Zusammenhang zwischen Patienten- und Manifestationsalter ein Ein-

**Tab. 4** Signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen (Spearman-Korrelationskoeffizient,  $p <$ )

	Alter	Manifestations- alter	Krankheits- dauer	DAS	HAQ	CRP	IgG-RF	IgM-RF	IgA-RF
Alter	1,0000	0,9972 0,001	n. s.	n. s.	0,3103 0,001	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Manifestations- alter	0,9972 0,001	1,0000	-0,1702 0,03	n. s.	0,3092 0,001	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Krankheits- dauer	n. s.	-0,1702 0,03	1,0000	n. s.	n. s.	n. s.	0,2655 0,005	n. s.	n. s.
DAS	n. s.	n. s.	n. s.	1,000	0,4765 0,001	0,5291 0,001	n. s.	n. s.	n. s.
HAQ	0,3103 0,001	0,3092 0,001	n. s.	0,4765 0,001	1,0000	0,2122 0,001	n. s.	n. s.	n. s.
CRP	n. s.	n. s.	n. s.	0,5291 0,001	0,2122 0,01	1,0000	n. s.	n. s.	n. s.
IgG-RF	n. s.	n. s.	0,2655 0,005	n. s.	n. s.	n. s.	1,0000	0,2626 0,005	0,4286 0,001
IgM-RF	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,2626 0,005	1,0000	0,6452 0,001
IgA-RF	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,4286 0,001	0,6452 0,001	1,0000
COMP	0,3940 0,001	0,3928 0,001	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

fluss des Alters auf das Cartilage Oligomeric Matrix Protein und in geringerem Maße auf das Ergebnis des HAQ.

Der Disease Activity Score (DAS) korreliert naturgemäß mit ESR, CRP, Zahl der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke, aber auch mit dem HAQ. Auf den HAQ-Score haben die Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke ebenfalls großen Einfluss (Korrelationskoeffizienten 0,50 bzw. 0,39); das CRP korreliert mit dem HAQ-Score zwar signifikant, allerdings mit einem niedrigen Korrelationskoeffizienten (0,21).

## Diskussion

Die Alters-Polyarthrititis hat einige allgemein akzeptierte Unterschiede zur Erwachsenen-Polyarthrititis (3, 6, 13, 19): Die Geschlechtsverteilung ist beinahe ausgeglichen, die muskulären Symptome mit Atrophie und Kontrakturen sind häufiger, die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist oft stark erhöht und röntgenologisch finden sich zusätzlich zu den entzündlichen meist auch degenerative Veränderungen. Diskrepanzen finden sich bezüglich der Entzündungsaktivität, welche in einigen Studien bei Alters-Polyarthrititis höher ist (3, 11), während sich in anderen Studien keine solchen Differenzen nachweisen lassen

(7, 8, 15). In unserem Kollektiv fand sich ebenfalls eine Zunahme des Anteiles an Männern bei der Alters-Polyarthrititis. Bezüglich der Entzündungszeichen konnte auch in unserem Kollektiv kein wesentlicher Unterschied zur Erwachsenen-Polyarthrititis festgestellt werden – sowohl die Zahl der schmerzhaften, als auch die der geschwollenen Gelenke unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen, auch das CRP und der Anteil der Patienten mit niedrig dosiertem Prednisolon war praktisch gleich. Die signifikant längere Morgensteifigkeit und die höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Patienten mit Alters-Polyarthrititis kann auch auf andere Faktoren zurückgeführt werden: Die Blutsenkungswerte sind im Alter üblicherweise etwas höher (1), die längere Morgensteifigkeit könnte vielleicht durch die zusätzlichen degenerativen Veränderungen bedingt sein.

Auffallend war die schlechtere funktionelle Kapazität der Patienten mit Alters-Polyarthrititis gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ). Korrelationsuntersuchungen haben statistisch signifikante Abhängigkeiten des HAQ nicht nur zur Krankheitsaktivität gemessen am DAS und dem CRP ergeben, sondern auch einen gewissen – wenn auch geringen – Einfluss des Alters auf den HAQ-Score gezeigt. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen könnte somit altersbedingt sein und nicht durch verschiedene Krankheitsentitäten hervorgerufen werden. Um diese Frage zu klären wäre es erforderlich an

einem großen Kollektiv von Probanden ohne Erkrankung am Stütz- und Bewegungsapparat zu prüfen, inwieweit eine Altersabhängigkeit des HAQ nachweisbar ist.

Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse der Bestimmung des Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). COMP ist im reifen Knorpel hauptsächlich in der Knorpelmatrix lokalisiert und wird in höheren Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit gefunden, wenn der Gelenkknorpel geschädigt ist (2). Auch die Serumspiegel des COMP sind sowohl bei der chronischen Polyarthritis (9) als auch bei Arthrosepatienten (2) erhöht. Inwieweit Serum-COMP auch als Maß für die Progression der Gelenkzerstörung gelten kann, wird kontrovers beurteilt (2, 4, 14). Während es Hinweise dafür gibt, dass die Serum-COMP-Werte als Maß für eine schnelle Progression einer Arthrose in Frage kommen (2, 14), konnte für die chronische Polyarthritis ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden (4). Der Unterschied bei unseren beiden Patientengruppen könnte

deshalb daher rühren, dass bei Patienten mit Alters-Polyarthritis meist auch eine Arthrose großer Gelenke besteht, welche zu einer vermehrten Knorpel-Degradation führen und damit das Serum-COMP auch bei Patienten, bei denen eine Arthrose-Symptomatik nicht im Vordergrund steht, erhöhen. Das würde auch mit dem Ergebnis der Korrelationsuntersuchungen übereinstimmen, die keinen Einfluss der Entzündungsparameter, wohl aber einen deutlichen Einfluss des Alters auf die COMP-Werte zeigen.

Somit ergibt sich neben den bereits beschriebenen Unterschieden (3, 13, 19) zwischen Alters- und Erwachsenenpolyarthritis kein sicherer Befund, der auf einen Unterschied zwischen zwei Krankheitsentitäten hinweist; sowohl HAQ-Score als auch COMP können durch das unterschiedliche Alter der beiden Patientengruppen erklärt werden; auch Komorbidität und Unterschiede im Lebensstil (Faktoren, die nicht gesondert dokumentiert wurden) könnten diesbezüglich eine Rolle spielen.

## Literatur

1. Bottiger LE, Svedberg CA (1967) Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *BMJ* 1967;II:85-87
2. Conrozier T, Saxne T, Shan Sei Fan Ch, Mathieu P, Tron A-M, Heinegard D et al (1998) Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: A one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 57:527-532
3. Deal ChL, Meeman RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS et al (1985) The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 28:987-994
4. Fex E, Eberhardt K, Saxne T (1997) Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Brit J Rheumatol* 36:1161-1165
5. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980) Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 23:137-145
6. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S (1987) Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 46:908-911
7. Keitel W (1993) Verlauf der Rheumatoid-Arthritis bei Beginn in höherem Lebensalter. *Z Rheumatol* 52:138-141
8. Mavaragani CP, Moutsopoulos HM (1999) Rheumatoid arthritis in the elderly. *Exp Gerontol* 34:463-471
9. Neidhart M, Hauser N, Paulsson M, Dicesare PE, Michel BA, Häuselmann HJ (1997) Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *Brit J Rheumatol* 36:1151-1160
10. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P (1999) Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatol* 38:228-234
11. Peltomaa R, Leirisalo-Repo M, Helve T, Paimela L (2000) Effect of age on 3 year outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27:638-643
12. Prevoo M, van't Hof MA, Kuper H, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:44-48
13. Schmidt KL (1985) Entzündliche Rheumaerkrankung im Alter. *Z Rheumatol* 44:120-132
14. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, Kirwan JR, Elson CJ, Heinegard D et al (1995) Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Brit J Rheumatol* 34:306-310
15. Shiozawa K, Tanaka Y, Imura S, Shiozawa S (1997) Elderly-onset rheumatoid arthritis: Ageing as independent marker for better prognosis. *Jpn J Rheumatol* 7:103-114
16. Singer F, Kolarz G, Mayrhofer F, Scherak O, Thumb N (1982) The use of questionnaires in the evaluation of the functional capacity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1:251-261
17. Van der Heijde DMFM, van Riel PLCM, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA (1991) Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 18:1285-1289
18. Van Schaardenburg D, Hazes JMW, De Boer A, Zwinderman AH, Meijers KAE, Breedveld FC (1993) Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 20:45-52
19. Van Schaardenburg D, Breedveld FC (1994) Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 23:367-378