



AWMF-Register Nr.	060/002	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinienreport

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

- 1 Einleitung
- 2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie
- 3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen
- 4 Empfehlungserarbeitung
 - 4.1 Formulierung von Schlüsselfragen
 - 4.2 Systematische Literaturrecherche/Auswahl der Evidenz
 - 4.3 Bewertung der Evidenz/methodische Qualität
 - 4.4 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise
 - 4.5 Sicherheit NSAR-Recherche
 - 4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung
 - 4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung
- 5 Redaktionelle Unabhängigkeit
- 6 Verbreitung und Implementierung
- 7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren
- 8 Literatur

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Autoren und Fachgesellschaften
Tabelle 2	SR Recherche Suchstrategie
Tabelle 3	RCT Biologika Suchstrategie/CENTRAL
Tabelle 4	RCT Biologika Suchstrategie/MEDLINE/PubMed:
Tabelle 5	RCT klassische DMARD Suchstrategie / CENTRAL
Tabelle 6	RCT klassische DMARD Suchstrategie /MEDLINE/PubMed

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Ablaufschema der SR-Recherche
Abb. 2	Ablaufschema der RCT-Recherche

1 Einleitung

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die zweite Aktualisierung und jetzt umfassenden Überarbeitung der 2005 erstmals erschienenen interdisziplinären Leitlinie »Management der frühen rheumatoiden Arthritis«. Die erste Aktualisierung erfolgte 2007. In die jetzt vorliegende Leitlinie wurde die bisher vorliegende S1 Leitlinie »Gelenkschwellung« der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie integriert.

Feststellung des Überarbeitungsbedarfs:

Auf Einladung der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie fand am 29.04.2008 ein Treffen einiger Leitlinienautoren mit ausgewählten Fachexperten statt.

Teilnehmer:

Schneider, Specker, Abholz, Krüger, Jäniche, Böhle, Ekkehard Genth, Mau, Mittendorf, Raspe, Schmacke, Zink.

Die Fachexperten hatten vorher die Leitlinie erhalten und waren gebeten worden, im Rahmen einer Begutachtung insbesondere folgende vier Fragen zu beantworten:

1. Erscheint es inhaltlich geboten, die S1 Leitlinie Gelenkschwellung zu integrieren?
2. Soll die Leitlinie weiter auf die »frühe rheumatoide Arthritis« fokussieren, oder auch Empfehlungen für fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung formulieren?
3. Soll ein Kapitel zur Rehabilitation aufgenommen werden?
4. Sollen gesundheitsökonomische Empfehlungen aufgenommen werden?

Übereinstimmend kamen die Experten zu folgendem Votum:

- Die Leitlinie »Gelenkschwellung sollte integriert werden;
- Das Grundkonzept der LL soll nicht geändert werden, Ausweitung auf gesamte RA weder leistbar noch sinnvoll;
- Das Thema »Rehabilitation« einbeziehen;
- Gesundheitsökonomische Überlegungen einbeziehen und »Rechtfertigung« betrachten aber nicht zur Werteentscheidung heranziehen;

Zusätzlich wurden folgende weitere Anregungen gegeben:

- Stärkere Betonung auf die Aufgabe des Patienten in der Mitwirkung;
- Den Versorgungspfad klar definieren, die Versorgungsaufgabe klar herausstellen;
- Klare Definition der ersten Schnittstelle zwischen Hausarzt und Rheumatologe, um dort die Prozesse besser zu koordinieren;
- Verbesserungsbedarf der gegenseitigen Information von Arzt und Therapeut benennen;
- Aufnahme des interdisziplinären Aspektes in die Präambel.

2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Aus der seit 1995 bestehenden Kerndokumentation der Deutschen Rheumatologie sind die bestehenden Versorgungsdefizite gut bekannt. Unverändert besteht ein Verbesserungspotenzial insbesondere hinsichtlich früher Diagnosestellung und einer sich ggf. anschließenden raschen Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Bei früher Therapieeinleitung lässt sich bei Patienten mit einer RA die Chance für eine Krankheitsremission und Verminderung späterer Funktionseinschränkungen deutlich erhöhen.

Die Leitlinie zielt auf die Verbesserung der frühen Diagnosestellung durch den Rheumatologen. Voraussetzung hierfür ist die zügige Überweisung durch den primär behandelnden Arzt bei Vorliegen eines entsprechenden Verdachtes.

Für diese Leitlinie wurde wie in der Voraufgabe die frühe rheumatoide Arthritis als der Zeitraum von 2 Jahren nach Beginn der Symptomatik definiert und als mittlere Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahren in der zu berücksichtigenden Studienpopulation operationalisiert.

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten in der ambulanten Versorgung.

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an betreuende Primärärzte, also Hausärzte, hausärztliche Internisten und Orthopäden. Neben den internistischen Rheumatologen gehören hierzu u. a. orthopädische Rheumatologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter sowie Krankenschwestern und -pfleger. Hier dient die Leitlinie unter anderem der Verbesserung von Organisationsabläufen, z. B. einer schnelleren Übernahme von Patienten, die mit dem Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis zugewiesen werden. Darüber hinaus soll die Leitlinie dazu beitragen, diejenigen Informationen, welche der Patient im Rahmen der Versorgung durch das multidisziplinäre Team erhält, zu synchronisieren.

Die beigefügte Patienteninformation beruht auf den in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Mitglieder der interdisziplinären Leitliniengruppe sind in der folgenden Tabelle unter Angabe der entsendenden Fachgesellschaft resp. der wahrgenommenen Funktionen gelistet. Dabei wurden alle für die Versorgung der adressierten Patienten relevanten ärztlichen und nicht-ärztlichen Berufsgruppen berücksichtigt.

Tabelle 1 Autoren und Fachgesellschaften		
Fachgesellschaft	Benannte Person	Aufgabe/Funktion in Leitliniengruppe
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	Herr Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz	Diagnostik, Versorgungspfad Alternative Therapien
Koop. Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V.	Frau Martina Blumenroth	Koordination, Protokoll, Patientenversion
Deutscher Verband für Physiotherapie Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten	Frau Christel Flügge	Physiotherapie, Sport
HTA-Zentrum Universität Bremen	Herr Dr. med. Martin Gerken	Evidenzaufbereitung, Methodik
Deutsche Rheuma-Liga/Bundesverband e.V.	Frau Helga Jäniche	Patientenvertretung, Patientenversion
Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften	Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp	Leitung des Abstimmungsverfahrens
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Niedergelassener Rheumatologe	Herr Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Medikamentöse Therapie
Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin	Frau Prof. Dr. med. Regina Kunz	Methodik
HTA-Zentrum Universität Bremen MDS seit 01.03.2010	Frau Dr. med. Monika Lelgemann, MSc	Methodik
DGRh- Kommission Rehabilitation und Sozialmedizin	Herr Prof. Dr. med. Wilfried Mau	Rehabilitation
DGRh / Kompetenznetz Rheuma AGRZ	Herr Prof. Dr. med. Matthias Schneider	Moderator Leitlinienkoordinator
DGRh / Kompetenznetz Rheuma	Herr Prof. Dr. med. Christof Specker	Diagnostik, Versorgungspfad
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.	Herr Dr. med. Martin Zellner	Intraartikuläre Kortikoide

Die Überarbeitung der Leitlinie erfolgte im Zeitraum von 2008 bis 2011.

Die Leitliniengruppe traf sich insgesamt neun Mal: 29.04.2008, 12.08.2008, 04.02.2009, 20.05.2009, 28.10.2009, 19.02.2010, 05.05.2010, 20.10.2010, 07.01.2011

4 Empfehlungserarbeitung

4.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Da es sich um eine Aktualisierung und Überarbeitung einer bestehenden Leitlinie handelt, wurden Schlüsselfragen nicht erneut abgestimmt. Zu Beginn haben alle Mitglieder der LL-Gruppe die vorliegende Version kritisch gelesen und hinsichtlich inhaltlichem Ergänzungsbedarf und Aktualisierungsbedarf kommentiert. Dabei wurde keine zusätzliche Schlüsselfrage identifiziert.

4.2 Systematische Literaturrecherche / Auswahl der Evidenz

Die konkrete Vorgehensweise bei der Aktualisierung unterschied sich von Kapitel zu Kapitel, siehe hierzu die differenzierte Darstellung unten.

Die systematische Recherche nach Studien wurde auf den Zeitraum ab 2002 beschränkt. Damit wurde eine ausreichende Überlappung zur vorhergehenden Auflage der Leitlinie erreicht. Bei der Auswahl der Studien kamen vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung. Die Auswertung geschah durch zwei unabhängige Reviewer, Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Umfangreiche Details zur Recherche sind im Anhang dargestellt.

Als zusätzliche Quelle wurde die im Frühjahr 2009 veröffentlichte nationale Leitlinie »Rheumatoid Arthritis« des NICE herangezogen [1]. Diese wurde wegen ihrer Aktualität und hohen methodischen Qualität ausgewählt.

4.3 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität

Die eingeschlossenen SRs wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument (Shea 2009; Shea 2007; Shea 2007) unterzogen.

Die eingeschlossenen RCTs wurden analog des Cochrane risk of bias tools bewertet (Higgins 2008). Zusätzlich wurde eine Einschätzung des globalen Verzerrungspotenzials der Studie abgegeben.

Auf eine weitere formale Evidenzklassifikation wurde verzichtet. Grundsätzlich liegt, wie auch bei den Vorversionen, das SIGN Schema der Evidenzklassifikation und Empfehlungsgraduierung zu Grunde. Die in der Recherche gefundenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammengefasst. Eine Kurzversion der Evidenztabelle wurde in den Text der Leitlinie integriert.

4.4 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise

Kapitel 1 – Einleitung

Der Text wurde redaktionell überarbeitet und aktualisiert.

Kapitel 2 – Diagnose

Es wurden im Rahmen der Recherche systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Diagnostik gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

Kapitel 4 – Prinzipien der Therapie

Im Rahmen der Recherche systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Diagnostik und nicht-medikamentöse Interventionen wurden gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

Kapitel 5 – Medikamentöse Therapie

Zum Thema medikamentöse Therapie mit DMARDs (»klassische« DMARD und Biologika) wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs durchgeführt (Details siehe Anhang).

Relevante Publikationen wurden nach Studie gruppiert und die Primärpublikation identifiziert. Publikationen von Sekundärauswertungen oder unvollständigen bzw. freien Nachbeobachtungen wurden nicht berücksichtigt. Zur internen Überprüfung wurde die bisher größte systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema von Donahue herangezogen.

Die ursprüngliche Aufteilung der Tabellen in klassische DMARD und Biologika wurde aufgehoben, da sie lediglich historisch begründet ist. Es wurde unterteilt in Studien zu Mono- und Kombinationstherapie sowie zu komplexe Therapiestrategien (z.B. BeST).

In Entwicklung oder in Zulassung befindliche Biologika werden im Anhang gelistet. Sie wurde im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nicht zur Patientenversorgung zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Studien werden im Bezug auf 4 Endpunktkategorien berichtet, die von den Leitlinienautoren konsentiert wurden:

- Klinik (ACR50, DAS28)
- Funktion (HAQ, QoL, Arbeitsfähigkeit)
- Struktur (radiologische Scores)
- Sicherheit (Abbrecher)

Die in der Leitlinie bisher enthaltenen Evidenztabelle zu DMARDs wurden neu erstellt. Die bisherigen Informationen zu Biologika und Leflunomid bezogen sich aus Mangel an Studien nicht auf Patienten mit früher RA. In der aktualisierten Fassung der LL wurden für das Thema DMARD nur Studien bei früher RA (unter 2 Jahre) berücksichtigt.

Bei der Studiendarstellung in den Evidenztabelle wurde eine evtl. DMARD-Vorbehandlung vermerkt. Bei der Ergebnisdarstellung in den Evidenztabelle wurde keinerlei Interpretation vorgenommen. Die Ergebnisse wurden ausschließlich so wie in der Studie dargestellt und gelistet. Dazu wurde eine Symbolik entwickelt, um die sehr unterschiedliche und teils ergebnisgesteuerte Darstellung der Ergebnisse zu vereinheitlichen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder verzerrende Patientenauswahl wurden dargestellt.

Auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse wurde aufgrund der

ausgeprägten Heterogenität der Studien in Bezug auf Patienten, Behandlung und Begleitbehandlung sowie Endpunkte verzichtet.

Aussagen zur Sicherheit der Behandlung mit NSAR und insbesondere COX-2-Hemmern war in der Voraufgabe ein drängendes, nicht endgültig, gelöstes Problem. Es wurde daher eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt, die Daten zu kardiovaskulären, cerebrovaskulären und gastrointestinalen klinischen Endpunkten enthalten (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

Kapitel 6 – Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

Es wurden im Rahmen der Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema nicht-medikamentöse Interventionen und alternative Therapiemaßnahmen gesucht und selektiert (Details siehe Anhang). Auf dieser Grundlage wurden von den Leitlinienautoren Text und Empfehlungen entwickelt.

SR-Recherche (Kapitel 1, 2, 3 und 5)

Es wurde eine systematische Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten durchgeführt. Als Suchbegriff wurde jeweils »rheumatoid arthritis« als Schlagwort und als Volltext eingesetzt. Es wurden die Datenbanken MEDLINE/PubMed, Cochrane DARE und CDR HTA recherchiert. In MEDLINE wurde dabei mittels einer Methodikfilters für systematische Übersichtsarbeiten (Montori 2005), Variante »spec>senec«) gesucht.

Die Recherche wurde am 09.01.09 und 21.01.09 durchgeführt. Duplikate wurden teils automatisch, teils manuell entfernt. Insgesamt wurden 754 Treffer gefunden.

Es galten folgende vordefinierte Ein-Ausschlusskriterien:

E1	Rheumatoide Arthritis
E2	Krankheitsdauer <2 Jahre (im Mittel)
E3	Systematische Übersichtsarbeit
E4	Publikationssprache DE, EN
A1	Juvenile Rheumatoide Arthritis
A2	keine Versorgungsrelevanz (zB in DE nicht verfügbar)
A3	Publikation vor 2002
A4	Recherchedatum vor 2002
A5	Doppelpublikation ohne Zusatzinformation
A6	VT nicht verfügbar
A7	Studientyp ungenügend (zB case series)

Ein SR wurde nur ausgeschlossen, wenn es eindeutig keine Studien mit früher RA enthielt.

Zu den relevanten Arbeiten wurden jeweils zusammenfassende Tabellen für die folgenden Themenfelder erstellt:

- Diagnostik
- Corticoide (intraartikulär und systemisch)
- symptomatische medikamentöse Therapie
- nicht-medikamentöse Interventionen
- alternative Therapiemaßnahmen

Tabelle 2 SR Recherche Suchstrategie

Pubmed: 424 Treffer (SR-Filter Montori spec>sens)
»Arthritis, Rheumatoid«[Mesh] AND 2002:2009[edat] AND (Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]))

Pubmed: 227 Treffer (Freitextsuche NOT MESH-Suche, SR-Filter Montori spec>sens)
rheumatoid Arthritis AND 2002:2009[edat] AND (Cochrane Database Syst Rev [TA] OR search[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]))

DARE über Cochrane: 38 Treffer (2002-2009, RA als MeSH)
MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees

DARE über Cochrane: 50 Treffer (2002-2009, Freitextsuche NOT MeSH-Suche)
Rheumatoid Arthritis

HTA über CDR: 62 Treffer (RA als Freitext, 2002–2009)
rheumatoid arthritis

HTA über CDR: 8 Treffer (RA als MeSH NOT Freitext, 2002–2009)
*MeSH Arthritis, Rheumatoid EXPLODE 1 2 3 4
 rheumatoid arthritis
 #1 NOT #2 RESTRICT YR 2002 2009*

RCT-Recherche (Kapitel 4)

Zum Thema medikamentöse Therapie mit DMARDs (»klassische« DMARD und Biologika) wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs durchgeführt. Es wird eingeschränkt auf Leflunomid und die Biologika Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Certoluzimab, Tocilizumab in den Datenbanken MEDLINE/PubMed und Cochrane CENTRAL. Da in CENTRAL auch alle kontrollierten Studien aus MEDLINE enthalten sind, wurde die Recherche in MEDLINE nur ergänzend durchgeführt.

Dabei wurden breit Synonyme, Markennamen und Entwicklungsnamen berücksichtigt. Weitere noch in der Entwicklung befindlichen Biologika wurden nicht berücksichtigt, da sie aufgrund der nicht kurzfristig zu erwartenden Zulassung keine Versorgungsrelevanz haben. Ebenso wurden extension trials ohne Kontrollgruppe, Re-Randomisierung oder ITT-Analyse ausgeschlossen. Die Mindestdauer der Studien wurde auf 24 Wochen

festgelegt.

Die Recherche wurde am 18.03.09 durchgeführt. Sie ergab 285+280 Treffer.

Eine weitere Recherche entsprechend der obigen Methodik wurde nach den klassischen DMARDs Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (Substanzauswahl entsprechend dem AHRQ-Bericht (Donahue 2007) wurde nach Beschluss der Leitliniengruppe am 25.05.09 durchgeführt und ergab 223+312 Treffer. Zur Auswertung wurden die oben erläuterten Kriterien angewandt. Die weiteren DMARDs Gold, Cyclosporin, Azathioprin und Penicillamin wurden am 18.06.09 recherchiert und ergaben 42+45 Treffer.

Duplikate wurden anschließend teils automatisch, teils manuell entfernt.

Es galten folgende vordefinierte Ein-Ausschlusskriterien:

E1	Rheumatoide Arthritis
E2	Krankheitsdauer <2 Jahre (im Mittel/Median)
E3	RCT
E4	Publikationssprache DE, EN
E5	Intervention mit Leflunomid oder Biologikum (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Certoluzimab, Tocilizumab)
bzw.	
E5	Intervention Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin (ohne Biologikum/Leflunomid, Ausnahme: Studien neuer als 18.3.09)
bzw.	
E5	Intervention mit Gold, Cyclosporin, Azathioprin und Penicillamin
E6	Studiendauer \geq 24 Wochen
A1	Juvenile Rheumatoide Arthritis
A2	keine Versorgungsrelevanz (zB in DE nicht verfügbar)
A3	Publikation vor 2002
A4	kein klinischer Endpunkt
A5	Doppelpublikation ohne Zusatzinformation
A6	Volltext nicht verfügbar
A7	Verlängerungsstudie ohne Re-Randomisierung, Kontrollgruppe oder ITT
A8	technische Doublette
A9	Publikation mit Teildaten/Berechnungen

Relevante Publikationen wurden nach Studie gruppiert und die Primärpublikation identifiziert. Zusätzliche Publikationen ohne neue, klinisch relevante Informationen, mit Sekundärauswertungen oder unvollständigen bzw. freie Nachbeobachtungen ausgeschlossen. Zur Überprüfung der Recherche wurde die bisher größte systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema von Donahue (Donahue 2008; Donahue 2007) herangezogen.

Tabelle 3 RCT Biologika Suchstrategie/CENTRAL		
ID	Search	Hits
#1	(rheumatoid arthritis)	5034
#2	(rheumatoid nodule)	34
#3	(rheumat* NEAR arthrit*)	5526
#4	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees	3424
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	4694
#6	(leflunomide OR arava OR HWA-486 OR 75706-12-6)	126
#7	(Abatacept OR Orencia OR CTLA4-Ig OR BMS-188667 OR BMS-224818 OR 332348-12-6)	36
#8	(Adalimumab OR humira OR D2E7 OR 331731-18-1)	135
#9	(anakinra OR kineret OR 143090-92-0)	30
ID	Search	Hits
#10	(Etanercept OR Enbrel OR TNR-001 OR 185243-69-0)	352
#11	(Infliximab OR Remicade OR 170277-31-3)	415
#12	(Rituximab OR Rituxan OR Mabthera OR IDEC-C2B8 OR 174722-31-7)	423
#13	(Certolizumab OR Cimzia OR CDP-870 OR 428863-50-7)	13
#14	(Tocilizumab OR Actemra OR 375823-41-9)	8
#15	MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor, this term only	373
#16	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	1217
#17	(#5 AND #16), from 2002	285

Tabelle 4 RCT Biologika Suchstrategie/MEDLINE/PubMed:		
Search	Most Recent Queries	Result
#53	Search #52 AND 2008/06:2099[EDAT]	280
#52	Search #39 AND #50 AND #51 <i>RA + Bio + RCT</i>	3524
#51	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) <i>RCT Haynes sensitive + human</i>	2787372
#50	Search #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 <i>Biologicals</i>	25937
#49	Search »Receptors, Tumor Necrosis Factor«[Mesh:NoExp]	10973
#48	Search Tocilizumab OR Actemra OR 375823-41-9[tiab]	124
#47	Search Certolizumab OR Cimzia OR CDP-870 OR 428863-50-7[tiab]	130
#46	Search Infliximab OR Remicade OR 170277-31-3[tiab]	4811
#45	Search Etanercept OR Enbrel OR TNF-001 OR 185243-69-0 OR 185243-69-0[tiab]	2854
#44	Search Rituximab OR Rituxan OR Mabthera OR IDEC-C2B8 OR 174722-31-7[tiab]	5028
#43	Search anakinra OR kineret OR 143090-92-0[tiab]	2955
#42	Search Adalimumab OR humira OR D2E7 OR 331731-18-1[tiab]	1166
#41	Search Abatacept OR Orencia OR CTLA4-Ig OR BMS-188667 OR BMS-224818 OR 332348-12-6[tiab]	1900
#40	Search leflunomide OR arava OR HWA-486 OR 75706-12-6 OR 75706-12-6[tiab]	1273
#39	Search #36 OR #37 OR #38 <i>RA</i>	103329
#38	Search rheumat* AND arthrit*	95135
#37	Search rheumatoid nodule	998
#36	Search rheumatoid arthritis	97112

Tabelle 5 RCT klassische DMARD Suchstrategie / CENTRAL:		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Methotrexate explode all trees	2292
#2	MeSH descriptor Sulfasalazine explode all trees	323
#3	MeSH descriptor Hydroxychloroquine explode all trees	110
#4	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees	3438
#5	(rheumatoid arthritis)	5111
#6	(rheumatoid nodule)	34
#7	(rheumat* NEAR arthrit*)	5617
#8	(methotrexate OR sulfasalazine OR hydroxychloroquine)	4517
#9	((#1 OR #2 OR #3 OR #8) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)), from 2002 to 2009	312
D	Search	Hits
#1	(rheumatoid arthritis) or (rheumatoid nodule) or (rheumat* NEAR arthrit*), from 2002 to 2009 in Clinical Trials	1230
#2	MeSH descriptor Cyclosporine explode all trees	1877
#3	MeSH descriptor Penicillamine explode all trees	167
#4	MeSH descriptor Azathioprine explode all trees	938
#5	MeSH descriptor Auranofin explode all trees	90
#6	MeSH descriptor Gold Sodium Thiomalate explode all trees	89
#7	MeSH descriptor Organogold Compounds explode all trees	169
#8	(Auranofin OR Gold Sodium Thiomalate OR Organogold Compounds) or (Cyclosporine OR penicillamine OR Azathioprine), from 2002 to 2009 in Clinical Trials	1412
#9	(#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)), from 2002	42

Tabelle 6 RCT klassische DMARD Suchstrategie /MEDLINE/PubMed		
Search	Most Recent Queries	Result
#12	Search #8 AND #9 AND #10 AND #11	223
#11	Search »Methotrexate«[MeSH] OR methotrexate OR »Sulfasalazine«[MeSH] OR sulfasalazine OR »Hydroxychloroquine«[MeSH] OR hydroxychloroquine	40234
#10	Search 2008/06:2099[EDAT]	755187
#9	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) <i>RCT Haynes sensitive + human</i>	2817602
#8	Search »Arthritis, Rheumatoid«[MeSH] OR (rheumat* AND arthrit*) OR rheumatoid nodule OR rheumatoid arthritis <i>RA</i>	104149
Search	Most Recent Queries	Result
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	45
#4	Search Auranofin OR Gold Sodium Thiomalate OR Organogold Compounds OR Cyclosporine OR penicillamine OR Azathioprine	57985
#3	Search 2008/06:2099[EDAT]	810153
#2	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])	2827124
#1	Search »Arthritis, Rheumatoid«[MeSH] OR (rheumat* AND arthrit*) OR rheumatoid nodule OR rheumatoid arthritis	104443

4.5 Sicherheit NSAR-Recherche

Aussagen zur Sicherheit der Behandlung mit NSAR und insbesondere COX-2-Hemmern war in der Voraufgabe ein drängendes, nicht endgültig, gelöstes Problem. Im Rahmen der Recherche nach SR wurden auch diesbezüglich SRs gefunden. Da die SR-Suche jedoch auf RA eingeschränkt war, konnten nicht alle relevanten SRs zu Schädigungen der

NSAR gefunden werden. Die Recherche erfolgte durch eine freie Suche in MEDLINE/PubMed und Nutzung der »related articles«-Funktion bei relevanten Treffern und Ergänzungen durch Hinweise der Leitliniengruppe. Berücksichtigt wurden nur systematische Übersichtsarbeiten mit einem Recherchedatum nicht vor 2006, die RCTs beinhalten und als Endpunkt Herzinfarkt und kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall oder cerebrovaskuläre Ereignisse oder klinische gastrointestinale Ereignisse berichten. Studien, die klassische NSAR oder COX-2-Hemmer poolen wurden nicht aufgenommen, da sie beide keine homogenen Klassen mit gleichem Risiko innerhalb der Klasse darstellen.

Nach diesen Kriterien wurden 4 SRs gefunden: Chen 2007 (Chen 2007), Rostom 2007 (Rostom 2007), Scott 2007 (Scott 2007) und Chen 2006 (Chen 2006). Die Studien wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument (Shea 2009; Shea 2007; Shea 2007) unterzogen.

Als Hintergrundinformation wurden aufgrund von vermuteter klinischer Relevanz zusätzlich ausgewählt: Levy 2008 (Levy 2008) für die Grundinzidenzen von Herz- und Hirninfarkt bei RA; Singh 2006 (Singh 2006) für die Schadenshäufigkeit unter den klassischen NSAR; Hur 2006 (Hur 2006) zum Vergleich COX-2 vs. NSAR+PPI; Rostom 2005 (Rostom 2005) zu Hepatotoxizität; Moore 2005 (Moore 2005) zu Nephrotoxizität. Die Frage der Nephrotoxizität wurde auf expliziten Wunsch der Experten der LL-Gruppe mit aufgenommen.

4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Empfehlungen wurden mit Hilfe formaler Konsensustechniken formuliert. Es fanden zwei Konsensuskonferenzen (am 19.02.2010 und 05.05.2010), die erste unter Leitung von Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF), die zweite unter Leitung von Dr. med. Monika Lelgemann statt.

Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- Einführung in die Technik der Konsensfindung (Nominaler Gruppenprozess)
- Stillarbeitsphase: Notiz von Kommentaren, Änderungsvorschlägen zu den Schlüsselempfehlungen mit Begründung durch die Teilnehmer
- Registrierung der Kommentare im Einzel-Umlaufverfahren und Beamerprojektion durch die Moderatorin
- Reihendiskussion (nur zur Klarstellung und Begründung, ohne Debatte)
- Vorherabstimmung aller ursprünglichen und alternativen Formulierungen durch die Teilnehmer
- Diskussion/Debatte der Formulierungen, für die zunächst kein Konsens erzielt wurde
- endgültige Abstimmung

Die Empfehlungsgraduierung beruht auf einer Nutzen / Schadenabwägung der jeweils empfohlenen Intervention unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der zu Grunde liegenden Studien. Die Ergebnissicherheit resultiert aus dem Studiendesign und der Durchführungsqualität der Arbeiten.

Eine explizite Berücksichtigung von Schadenaspekten erfolgte insbesondere bei den Empfehlungen zur medikamentösen Therapie. (Darstellung der Häufigkeit von Abbrüchen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den Evidenztabelle. Zusätzlich wurden für Biologika weitere Sicherheitsdaten berücksichtigt).

Die Formulierung der Texte und Empfehlungen erfolgte durch die Leitlinienautoren.

Dabei galt die strikte Vorgabe, die recherchierte Literatur zu nutzen und nur in Ausnahmefällen unsystematisch gefundene Literatur, die den Ein-Ausschluss-Kriterien nicht entspricht, aufzunehmen. Zu jeder Empfehlung wurde ein Empfehlungsgrad angegeben.

Die Empfehlungen wurden, erstmalig in einer deutschsprachigen Leitlinie, als Aufforderung in direkter Ansprache formuliert. Diese soll den handlungsleitenden Charakter der Empfehlungen unterstreichen und ihre Verbindlichkeit betonen.

4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung zugesandt.

Ebenso erhielt die Gruppe der einleitend beschriebenen eingeladenen Fachexperten die Leitlinie in einer Entwurfsfassung zur Kommentierung.

Die Kommentare wurden durch die Leitliniengruppe gesichtet und hinsichtlich Konsequenzen der Überarbeitung diskutiert.

5 Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde aus Mitteln der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie finanziert. Die Finanzierung umfasste die Aktualisierungsrecherche durch das HTA-Zentrum der Universität Bremen, die Leitung der Konsensuskonferenz sowie die Reisekosten der Leitlinienautoren. Die Fremdfinanzierung umfasste ausschließlich die Druckkosten. Die Druckkosten wurden durch folgende Firmen übernommen:

- Pfizer Deutschland GmbH
- Abbott GmbH & CO. KG

Zum Zeitpunkt der Inanspruchnahme wurden keinerlei inhaltliche Veränderungen mehr vorgenommen. Eine Einflussnahme auf Methoden oder Inhalte fand nicht statt.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben für diese Leitlinie Interessenkonflikte offengelegt und mittels der entsprechenden Formblätter der AWMF dokumentiert. Diese finden Sie im Anschluss an die Anhänge.

6 Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in einer primären Auflage von 2500 erstellt und interessierten Ärzten zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus wird die Leitlinie online auf den Seiten der DGRH (www.dgrh.de) und

AWMF eingestellt und ist dort herunterladbar.

Der Inhalt wird in Qualitätszirkeln niedergelassener Kollegen vorgestellt und für Schulungsprogramme als Slide-Kit herunterladbar angeboten.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

- Patientenversion
- integrierte Therapieüberwachungsbögen (Arztversion und Patientenversion), die bereits seit vielen Jahren einen festen Bestandteil des Qualitätsmanagementprogramms der DGRh darstellen

7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die nächste Aktualisierung ist für das Jahr 2015 geplant. Der Leitlinienverantwortliche wird dann eine Aktualisierungsrecherche beauftragen und die Leitliniengruppe aktivieren. Die Leitlinienautoren werden den Leitlinienverantwortlichen informieren, falls zwischenzeitlich wichtige Erkenntnisse bekannt werden, die eine vorherige Überarbeitung der Leitlinie erforderlich machen. Die Leitlinienverantwortlichen werden die Leitlinienautoren alle 2 Jahre kontaktieren, ob vorzeitiger Aktualisierungsbedarf besteht.

8 Literatur

- Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions; 2009.
- Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *J Clin Pharm Ther* 2006;31(6):565-76.
- Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(7):762-72.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas B, et al. Comparative Effectiveness of Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in Adults. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2008;148(2):124-34.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2008.
- Hur C, Chan AT, Tramontano AC, Gazelle GS. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother* 2006;40(6):1052-63.
- Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):673-9.
- Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330(7482):68.
- Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R644-R665.
- Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):489-98.
- Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):818-28, 828.
- Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised

- controlled trials. Ann Rheum Dis 2007;66(10):1296-304.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PloS one 2007;2(12):e1350.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol 2009.
- Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Arthritis research & therapy 2006;8(5):R153.

Erstellungsdatum:	2004
Überarbeitung von:	08/2011
Nächste Überprüfung geplant:	12/2015

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

© Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online