

Interdisziplinäre Leitlinie

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

M. Schneider^{1,12}, G. Baseler², O. Funken^{3,13}, S. Heberger^{3,14}, U. Kiltz^{1,15}, P. Klose^{4,5,16}, K. Krüger^{1,17}, W. Mau^{1,6,7,18}, R. Oltman^{8,19}, B. Richter²⁰, S. Seitz^{9,21}, P. Sewerin^{1,12}, R. Tholen¹⁰, C. Weseloh¹, M. Witthöft^{11,22}, C. Specker^{1,23}

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin, Deutschland
2. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, Deutschland
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Berlin, Deutschland
4. Gesellschaft für Phytotherapie, Bergisch Gladbach, Deutschland
5. Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Essen, Deutschland
6. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Bielefeld, Deutschland
7. Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Dresden, Deutschland
8. Deutscher Verband der Ergotherapeuten, Karlsbad-Ittersbach, Deutschland
9. Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, Hamburg, Deutschland
10. Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V., Köln, Deutschland
11. Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Berlin, Deutschland
12. Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
13. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Rheinbach, Deutschland
14. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Weyarn, Deutschland
15. Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
16. Naturheilkunde und Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus, Essen, Deutschland
17. Rheumatologisches Praxiszentrum, München, Deutschland
18. Institut für Rehabilitationsmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland
19. Hochschule für Gesundheit, University of Applied Sciences, Department für Angewandte Gesundheitswissenschaften, Department of Applied Health Sciences, Bochum, Deutschland

20. Institut für Allgemeinmedizin, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
21. Klinik für Orthopädie, Klinikum Hochsauerland, Marienhospital, Arnsberg, Deutschland
22. Psychologisches Institut, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
23. Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, KEM-Kliniken Essen-Mitte, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Essen, Deutschland

4. überarbeitete und erweiterte Auflage

[https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-\(federfuehrend\).html](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-(federfuehrend).html)

1 Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1 Leitlinienreport.....	1
1.1 Feststellung des Überarbeitungsbedarfs.....	2
1.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	3
1.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	3
1.4 Empfehlungserarbeitung.....	5
1.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen.....	5
1.4.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema.....	9
1.4.3 Systematische Literaturrecherche / Auswahl der Evidenz.....	11
1.4.4 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität.....	15
1.4.5 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise	15
1.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	24
1.4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	25
1.5 Redaktionelle Unabhängigkeit	26
1.6 Verbreitung und Implementierung.....	26
1.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	27
1.8 Literatur	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe und Fachgesellschaften.....	3
Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Recherche-Strategie (Leitlinien).....	10
Tabelle 3: Potentielle Quell-Leitlinien.....	11
Tabelle 4: Suchstrategie bDMARDs in Medline [PubMed].....	17
Tabelle 5: Suchstrategie sDMARDs in Medline [PubMed].....	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systematische Literaturrecherche (Kap. 1 bis 4, Kap. 5.2 bis 7)	13
Abbildung 2: Systematische Literaturrecherche (Kap. 5.1) (vgl. (6) Supplement)	14

1.1 Feststellung des Überarbeitungsbedarfs

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die dritte Aktualisierung der 2005 erstmals erschienenen interdisziplinären Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“. Die erste Aktualisierung erfolgte 2007, die zweite 2011.

Auf Einladung der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie fand am 20.04.2016 ein Treffen einiger Mitglieder der Leitliniengruppe mit ausgewählten Experten statt.

Teilnehmer: Bartoszek, Baseler, Funken, Heberger, Kiltz, Krüger (entschuldigt), Lelgemann (entschuldigt), Mau, Raspe, Richter, Specker, Weseloh, Witthöft (entschuldigt), Schneider, Sewerin

Die Fachexperten waren vor dem Treffen vom Leitlinienkoordinator gebeten worden, sich über mögliche Änderungen des Konzepts gegenüber der 3. Auflage Gedanken zu machen.

Auf dem Treffen am 20.04.2016 wurden die Grundpfeiler für die Leitlinie aufgestellt und die Arbeitspakete verteilt. Darüber hinaus wurden Fragen der Priorisierung intensiv diskutiert.

Übereinstimmend kamen die Experten zu folgendem Votum:

- Die aktuelle Leitlinie wird überarbeitet und nicht neu erstellt.
- Die Empfehlungen setzen auf der bestehenden Evidenz auf; neue, evidenzbasierte Aspekte werden im Kontext ergänzt.
- Definition von eher mehr Empfehlungen (den Evidenzgraden entsprechend), ggf. auch für schwächere Evidenzgrade. Dies gilt auch für mögliche Negativempfehlungen.
- Definition kapitelspezifischer Schlüsselfragen, die im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche recherchiert und beantwortet werden sollen.

- Grundsätzlich sollen RCTs und systematische Reviews, die explizit die frühe RA betreffen (unverändert definiert als eine Krankheitsdauer von < 2 Jahren), herangezogen werden. Wenn diese Studien nicht vorliegen, sollen solche zur etablierten RA geprüft (Evidenz) und ggf. auf die frühe RA übertragen werden (mit Herabsetzung des Empfehlungsgrades).
- Dem Konzept „Treat-to-Target“ soll ein eigenes Kapitel gewidmet werden.
- Dem Thema „Partizipative Entscheidungsfindung“ soll ein eigenes Kapitel gewidmet werden.

1.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Aus den jährlichen Evaluationen der seit 1995 bestehenden Kerndokumentation der Deutschen Rheumatologie und dem Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie (1) sind die bestehenden Versorgungsdefizite gut bekannt. Unverändert besteht ein Verbesserungspotenzial insbesondere hinsichtlich früher Diagnosestellung und einer sich anschließenden frühzeitigen Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die Leitlinie zielt auf die Verbesserung der frühzeitigen Diagnosestellung und Diagnosesicherung durch den Rheumatologen. Voraussetzungen hierfür sind die möglichst frühe Identifikation dieser Patienten durch den primär behandelnden Arzt und die zügige Überweisung zum Spezialisten bei Vorliegen eines entsprechenden Verdachtes.

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten mit aufgetretenen Gelenkschwellungen in der ambulanten Versorgung. Die Leitlinie richtet sich an Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Gesellschaft für Phytotherapie, Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Deutscher Verband der Ergotherapeuten, Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, Deutscher Verband für Physiotherapie, Physio Deutschland, an Patienten und dient zur Information für weitere mit der Versorgung von Rheumapatienten beauftragte Organisationen und Einrichtungen.

Die Patienteninformation basiert auf der finalen Leitlinie, und beruht auf den in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

1.3 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. Alle empfohlenen Gesellschaften, Netzwerke und Berufsverbände wurden angefragt. Auch die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (EbM), die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), die Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) sowie der Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) sind angefragt worden, konnten jedoch hauptsächlich ressourcenbedingt nicht teilnehmen.

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe und Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Repräsentant	Spezielle Aufgabe/Funktion
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. med. Oliver Funken	Versorgungspfad
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	Stephan Heberger	Versorgungspfad
Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)	Prof. Dr. med. Sebastian Seitz	Symptomatische Medikamentöse Therapie (NSAR), Analgetika, Orthopädische Schuhversorgung
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	Univ.-Prof. Dr. Michael Witthöft	Psychologische Interventionen
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften und Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation	Prof. Dr. med. Wilfried Mau	Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Dr. med. Uta Kiltz	Prinzipien der Therapie, Treat-to-Target
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	M.A. Christiane Weseloh	Systematische Literaturrecherche, Unterstützung Leitlinienkoordination
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Matthias Schneider	Leitlinienkoordinator, Epidemiologie, Krankheitsverlauf, Prognose
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Christof Specker	Epidemiologie, Diagnose und Prognose
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) Koop. Rheumazentrum Rhein-Ruhr	Dr. med. Philipp Sewerin	Dokumentation, Patientenversion
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband	Gudrun Baseler	Patientenvertretung, shared decision-making, Patientenschulung, Patientenversion
Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)	Dr. Renée Oltman	Ergotherapie

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Reina Tholen	Physiotherapie, Sport, Unterstützung bei der Erstellung der Evidenztabellen sowie von RoB- und AMSTAR-Bewertungen
Gesellschaft für Phytotherapie und Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Dr. Petra Klose	Komplementäre Verfahren
Gesellschaft für Phytotherapie und Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Prof. Dr. med. Jost Langhorst	Komplementäre Verfahren
Institut für Allgemeinmedizin (HHU Düsseldorf), Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group	Prof. Dr. med. Bernd Richter	Methodik (Beratung), Moderation einer Telefonkonferenz (23.07.2018)
Moderation: Bis Februar 2018: Gesundheitsamt Bremen Bis Ende Juni 2018: selbstständige Tätigkeit	Dr. med. Monika Lelgemann, MSc	Moderation von zwei Leitlinienmeetings (19.02.2018, 02.05.2018)

Die Überarbeitung der Leitlinie erfolgte im Zeitraum von 2016 bis 2018. Die Leitliniengruppe traf sich insgesamt vier Mal: 20.04.2016, 06.10.2017, 19.02.2018 und 02.05.2018. Zur Konsentierung von GCP-Punkten und Empfehlungen fanden zusätzlich drei Telefonkonferenzen statt (19.06.2018, 23.07.2018, 16.10.2018).

1.4 Empfehlungserarbeitung

1.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe waren beauftragt, Schlüsselfragen und PICOs (**PICO**: **P**opulation oder **P**atient, **I**ntervention, **C**omparison oder **C**ontrol, **O**utcome) für die jeweiligen Kapitel zu formulieren. Dabei konnte auch eine Person für mehrere Fragen in unterschiedlichen Kapiteln gleichzeitig „zuständig“ sein.

Schlüsselfragen

Kapitel 1.2 und 2

Fragen angelehnt an 3e Initiative in Rheumatology (2).

- Frage 1: What is the diagnostic and predictive value of genetic markers (eg. HLA-B27, HLA-DR4, SE) in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis?
- Frage 2: What is the diagnostic and predictive value of history and physical examination for UIPA (= undifferentiated inflammatory polyarthritis)?
- Frage 3: What is the diagnostic and predictive value of X-ray? Should it be done at baseline and repeated at which interval in patients with undifferentiated arthritis?
- Frage 4: What is the diagnostic and predictive value of the following imaging studies: Ultrasound, Magnetic resonance imaging. Should they be done at baseline and repeated at which interval in patients with undifferentiated arthritis?
- Frage 5: What is the diagnostic and predictive value of antibodies and soluble biomarkers? Should they be done at baseline and repeated at which interval?
- Frage 6: What is the diagnostic and predictive value of acute phase reactants? Should they be done at baseline and repeated at which intervals in patients with undifferentiated arthritis?
- Frage 8: Which differential diagnoses should be considered in inflammatory arthritis?
- Frage 9: What are the minimal clinical, laboratory and imaging investigations necessary to confirm and follow-up an undifferentiated arthritis? And how often?

Kapitel 3

Frage 1: Welche symptomatische Therapie/ Schmerztherapie soll in der Primärversorgung bis zur Diagnose (Ausschluss) einer rheumatoiden Arthritis erwogen werden?

+ Fragen angelehnt an Daien 2017 (3) (Suchstrategie Question 1 - Recognition of arthritis and referral to a medical specialist):

- Frage 1: Can the recognition of arthritis by general practitioners (GPs) be trained, and if yes: how?
- Frage 2: Which diagnostics should a GP perform in a patient with early arthritis?
- Frage 3: How to recognize early arthritis (by the GP)?
- Frage 4: Should all patients with early arthritis be referred to a medical specialist for further diagnosis and treatment? Or only patients with specific features (> 1 joint, rheumatoid factor positive)?
- Frage 5: How early should patients with arthritis be referred to a medical specialist? Or how early a patient with arthritis needs to be seen by the specialist?

Kapitel 4.2

Frage 1: Ändert die frühe Therapieintervention das Outcome bei früher RA oder nicht?

Kapitel 4.3

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis eine ambulante oder stationäre multidisziplinäre Behandlung das Outcome?

Kapitel 4.4

Frage 1: Which clinical assessment of disease activity (e.g. DAS, SDAI, CDAI...), safety and comorbidities should be done at baseline and repeat at which interval in patients with rheumatoid arthritis? Which are the most useful indexes to evaluate the follow-up?

Kapitel 4.5

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis ein strategisches Vorgehen im Vergleich zur Standardtherapie das Outcome?

Kapitel 5.2

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis die Gabe von NSAR oder Coxiben die Gelenkschmerzen und -funktion?

Frage 2: Wie sind die Substanzen im Verlauf der Erkrankung einzusetzen?

Frage 3: Gibt es Unterschiede in der Nutzen-Risiko Relation zwischen den klassischen NSAR und den Coxiben?

Kapitel 5.3

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis die Gabe von Analgetika die Gelenkschmerzen und -funktion?

Frage 2: Wie und wann sind die Substanzen im Verlauf der Erkrankung einzusetzen?

Frage 3: Welche Analgetika sollten verabreicht werden? Kombinationstherapie?

Kapitel 6.1

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Bewegungstherapie (inkl. Krankengymnastik und Trainingstherapie) das Outcome?

Frage 2: Verbessern bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Hydro-/Thermotherapie (Bäder, verschiedene Formen der Kälte- und Wärmeapplikationen) das Outcome?

Frage 3: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Massage das Outcome?

Frage 4: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Elektrotherapie (inkl. TENS sowie andere Formen der Gleich- und Wechselstromtherapie) das Outcome?

Frage 5: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Ultraschalltherapie das Outcome?

Frage 6: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Lasertherapie das Outcome?

Kapitel 6.2

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis selbständig durchgeführte Bewegungsaktivität (inkl. sportliche Aktivität) das Outcome?

Kapitel 6.3

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Ergotherapie das Outcome?

Kapitel 6.4

Frage 1: Kann die frühzeitige orthopädische Schuhversorgung eine Progression von Vor- und Rückfußdeformitäten verhindern?

Frage 2: Inwieweit führt eine Einlagenversorgung zur Schmerzreduktion?

Frage 3: In welcher Weise verringert sich dadurch die Belastung auf den Vorfuß?

Kapitel 6.5

Frage 1: Sind psychologische Interventionen in der Lage, das Outcome von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zusätzlich zur Standardtherapie signifikant zu verbessern?

Frage 2: Welche psychologischen Interventionen besitzen das größte Verbesserungspotential hinsichtlich des Outcomes?

Frage 3: Wie kosteneffektiv sind psychologische Interventionen zur Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis?

Kapitel 6.6

Frage 1: Sind Patientenschulungen in der Lage, das Outcome von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis zusätzlich zur Standardtherapie signifikant zu verbessern?

Frage 2: Welche Art der Patientenschulungen zeigt die größte Verbesserung des Outcomes von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis?

Frage 3: Wie kosteneffektiv sind Maßnahmen der Patientenschulung zur Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis?

Kapitel 7.5

Frage 1: Verbessert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Radontherapie das Outcome?

PICOs

siehe **Online-Supplement** (Systematische Literaturrecherche – Suchstrategien Kap. 1 bis 4, Kap. 5.2 bis 7)

1.4.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Die 4. Auflage dieser Leitlinie basiert auf der 3. Auflage. Es für den Zeitraum nach der letzten systematischen Literaturrecherche eine systematische Literaturreche durchgeführt, die auch existierende Leitlinien einschloss.

1.4.2.1 Methode

Es wurde eine Recherche nach themenspezifischen Leitlinien in Leitliniendatenbanken und bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Der Publikationszeitraum wurde auf Leitlinien ab 2009 begrenzt (ab Erstellung der letzten Leitliniensuche). Es wurden Publikationen in deutscher oder englischer Sprache mit Evidenzbasierung eingeschlossen. Unter evidenzbasierten Leitlinien wurden solche verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen und deren Empfehlungen mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung versehen sind.

1.4.2.2 Suchstrategie

Die systematische Leitlinienrecherche wurde mit der in Tabelle 2 aufgeführten Suchstrategie durchgeführt.

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Recherche-Strategie

Datenquelle	Schlagwörter
Leitliniendatenbank	early arthritis
Medline (PubMed)	early arthritis[tw] AND guidelines as topic[mh] Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2017/12/31; English; German; Adult: 19+ years; Young Adult: 19-24 years; Adult: 19-44 years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Middle Aged: 45-64 years; Aged: 65+ years; 80 and over: 80+ years

1.4.2.3 Durchsuchte Quellen

Leitliniendatenbanken

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschland
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Deutschland
- Guidelines International Network (G-I-N), international
- National Guideline Clearinghouse (NGC), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Institute for Clinical Excellence (NICE), Großbritannien

Fachübergreifende Leitlinienanbieter

- Bundesärztekammer (BÄK), Deutschland
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutschland
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL), Deutschland

Fachspezifische Leitlinienanbieter

- American College of Rheumatology
- European League Against Rheumatism
- British Society for Rheumatology
- Canadian Rheumatology Association
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

1.4.2.4 Ergebnisse der Quell-Leitliniensuche

Die systematische Suche nach den oben erwähnten Kriterien ergab 2 Treffer insgesamt (siehe Tabelle 3). Da es sich um ein Leitlinien-Update handelt, wurde die S3-LL der DGRh (2011) als Quelleitlinie verwendet. Die EULAR-Leitlinie wurde nicht als Quelleitlinie verwendet. Empfehlungen aus der EULAR-Leitlinie wurden nicht übernommen.

Tabelle 3: potentielle Quell-Leitlinien zur Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis“

Organisation	Titel	Zeitraum der Literatursuche	LL-Bewertung
DGRh	Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen Rheumatoiden Arthritis. 3. Überarbeitete Auflage, 2011	Bis 12_2009	S3
European League Against Rheumatism (EULAR)	2016 update of the EULAR recommendations for management of early arthritis	Bis 12_2015	

1.4.3 Systematische Literaturrecherche / Auswahl der Evidenz

Auf den Schlüsselfragen und PICO's aufbauend führte die wissenschaftliche Mitarbeiterin der DGRh für jedes Kapitel bzw. Unterkapitel eine systematische Literaturrecherche (SLR) durch – in Anlehnung an die Kapitel der Leitlinie von 2011, 3. Auflage (4).

Darüber hinaus wurden von ihr folgende Recherchen vorgenommen:

- für Kapitel 1.2 und 2: in Anlehnung an die SLR zur 3e Initiative in Rheumatology (2)
- für Kapitel 3: in Anlehnung an die SLR einer Publikation (3)
- für Kapitel 4.2: in Anlehnung an die SLR einer Publikation (5)

Die SLR wurde vom 08.01. bis 16.02.2017 in den Datenbanken Medline (PubMed) und Cochrane Library durchgeführt (Zeitspanne der recherchierten Literatur: 01.03.2009-Current) (siehe **Abb. 1**). Bei der Auswahl der Studien kamen vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung (Pat. mit früher RA und RA / PICO (kapitelspezifisch) / Publikationen: RCT, Fall-Kontroll-Studien, Metaanalysen, Reviews, Beobachtungsstudien / Sprachen: Englisch, Deutsch).

Die einzelnen Suchstrategien zur SLR finden Sie als **Online-Supplement** (Systematische Literaturrecherche – Suchstrategien Kap. 1 bis 4, Kap. 5.2 bis 7).

Abstraktselektion

Im Anschluss der Recherche stellte die wissenschaftliche Mitarbeiterin der DGRh den Mitgliedern der Leitliniengruppe kapitelspezifisch die recherchierten Abstracts zur weiteren Selektion zur Verfügung (Abstractverwaltungstool Rayyan). Die Mitglieder der Leitliniengruppe waren aufgefordert, die Abstracts nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien* zu selektieren.

Selektion Abstracts in Rayyan

*Einschlusskriterien:

Metaanalysen, RCTs (50 Pat. und mehr, Laufzeit 6 Mon. und mehr), Kohorten, Register, System. Reviews, Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (50 Pat. und mehr, Laufzeit 6 Mon. und mehr), Guidelines / Sprachen: Englisch, Deutsch

*Ausschlusskriterien:

wrong population, wrong intervention, wrong comparator, wrong outcome, wrong study type

Abbildung 1: Systematische Literaturrecherche (Kap. 1 bis 4, Kap. 5.2 bis 7)

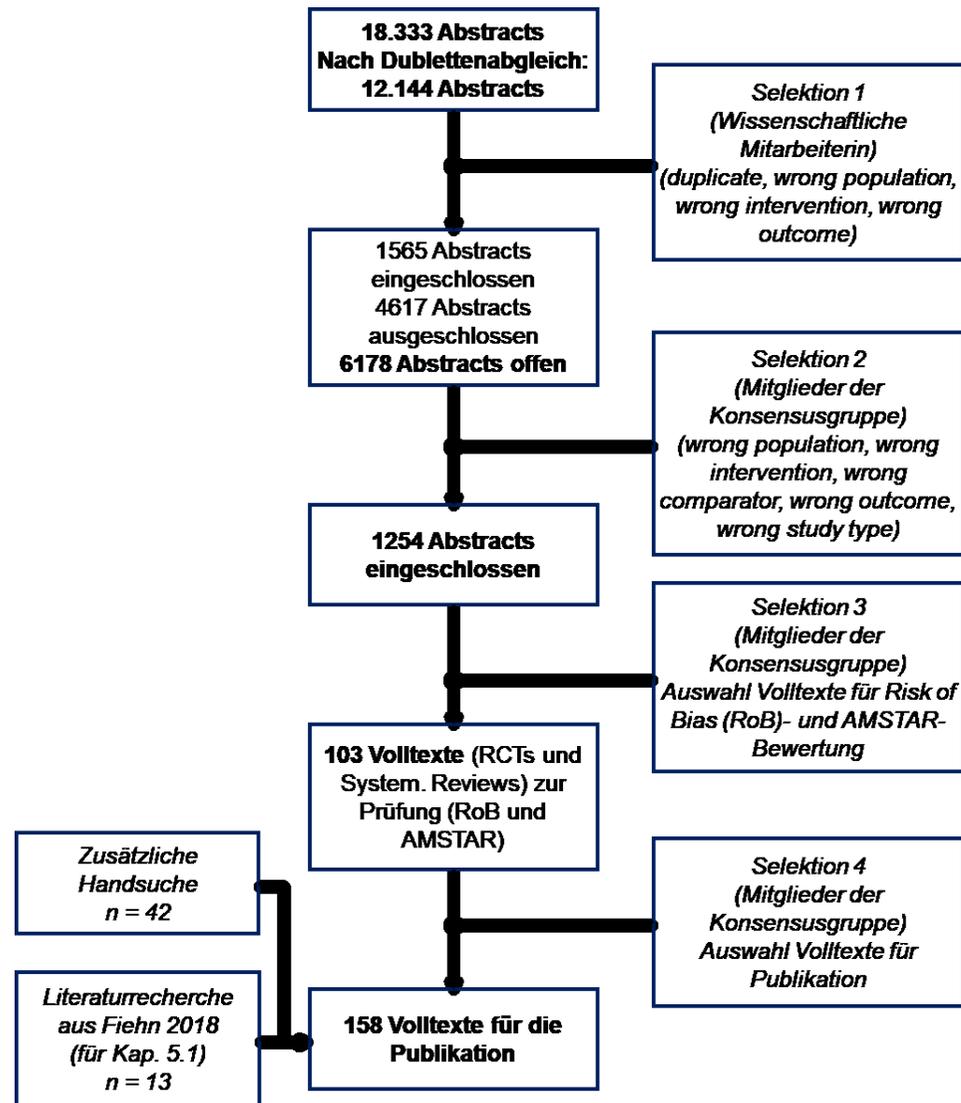
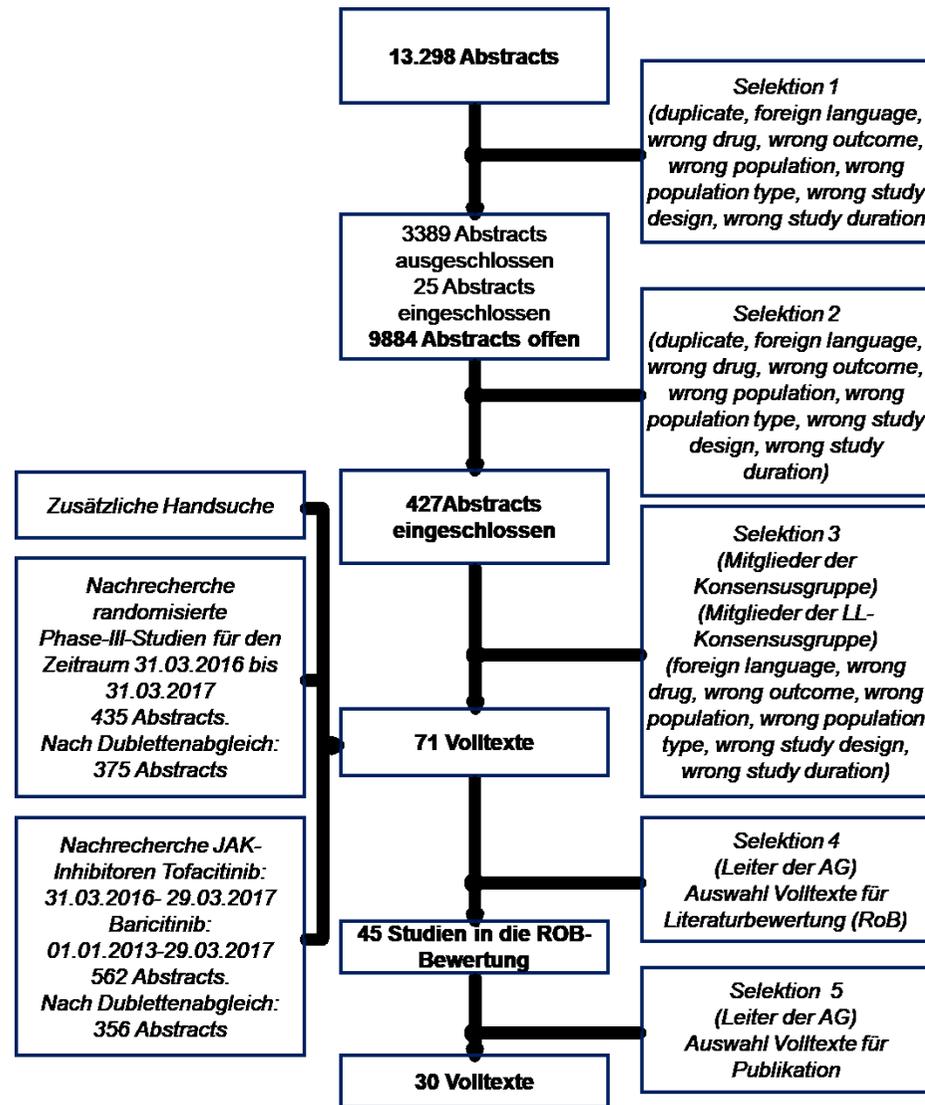


Abbildung 2: Systematische Literaturrecherche (Kap. 5.1) (vgl. (6) Supplement)



1.4.4 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität

Die für die jeweiligen Kapitel zuständigen Personen der Konsensusgruppe waren nach der Abstraktselektion beauftragt, anhand der Volltexte die für ihre Inhalte jeweils relevanten Studien für eine weitere Qualitätsbewertung (RoB = Risk of Bias, AMSTAR) herauszusuchen. Hauptkriterium für die Auswahl war die inhaltliche Relevanz für die jeweilige Empfehlung. Dabei wurden vor allem RCTs, System. Reviews und Kohortenstudien (Kap. 4.4) ausgewählt.

Die eingeschlossenen Reviews wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument (7-9) unterzogen. Die eingeschlossenen RCTs wurden analog des Cochrane Risk of Bias Tools bewertet (10). Zusätzlich wurde eine Einschätzung des globalen Verzerrungspotenzials der Studie abgegeben.

Die in der Recherche gefundenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammengefasst. Aus Kapazitätsgründen wurde kapitelübergreifend die SIGN-Klassifikation (Level-of Evidenz) genutzt. Die Empfehlungen von Kap. 5.1 beruhen – wenn sich grundsätzlich nichts geändert hat – auf den Darlegungen nach GRADE (4).

Der Empfehlungsgraduierung liegt das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien zu Grunde (siehe auch: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>)

Die Qualitätsbewertung der ausgewählten Studien (n=103) sowie das Erstellen der Evidenztabelle (s. **Online-Supplement**) wurde von den Mitgliedern der Konsensusgruppe selbst vorgenommen.

1.4.5 Dokumentation des Vorgehens/Kapitelweise

Kapitel 1 – Einleitung

Für Kapitel 1.2 wurde auf Suchstrategien der 3e Initiative in Rheumatology (2) zurückgegriffen. Für Kapitel 1.3 wurde eine separate Recherche durchgeführt. Der Text wurde redaktionell überarbeitet und aktualisiert.

Kapitel 2 – Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA)

Für Kapitel 2 wurde auf Suchstrategien der 3e Initiative in Rheumatology (2) zurückgegriffen. Im Rahmen der Recherche zum Thema Diagnostik wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert. Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst.

Kapitel 3 – Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis

Im Rahmen der Recherche zum Thema Versorgungspfad wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht. Die Suche ergab mit Blick auf die Evidenz keine Treffer. Das alte Kapitel 3 (aus der LL von 2011) wurde daher im Wesentlichen in einem Konsensusprozess der Leitliniengruppe überarbeitet.

Kapitel 4 – Prinzipien der Therapie

Im Rahmen der Recherche zu den Themen „Früher Therapiebeginn“, „Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation“ sowie „Dokumentation“ wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert (Details siehe **Online-Supplement**). Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst.

Für Kapitel 4.2 wurde in Anlehnung an Hua 2017 (5) (Suchstrategie Question 2-5: Diagnosis, Prognosis, Classification) eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese Suche ergab 6694 Treffer. Es wurde beschlossen, sich bei der Aktualisierung des Textes für Kapitel 4.2 im Wesentlichen auf die EULAR-Recommendations (11) sowie weitere vier qualitativ hochwertige Referenzen zu beschränken (12-15) (Details siehe **Online-Supplement**).

Für die „Treat-to-Target“-Therapie wurde ein neues Kapitel mit einer eigenen Empfehlung (Kap. 4.5) konsentiert (Details siehe **Online-Supplement**).

Für das Kapitel 4.1 (Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung) wurde keine gesonderte Literaturrecherche durchgeführt. Die Handsuche ergab fünf Literaturreferenzen. Auf dieser Grundlage wurde von der Patientenvertreterin ein Text mit zwei Empfehlungen (GCP) formuliert und von den Mitgliedern der Leitliniengruppe konsentiert.

Kapitel 5 – Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der Recherche zum Thema medikamentöse Therapie mit DMARDs (DMARDs, Biologika, Biosimilars) sowie zum Thema symptomatische medikamentöse Therapie und Analgetika wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert (Details siehe **Online-Supplement**). Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst.

Für Kapitel 5.1 (Antirheumatika – DMARDs) wurde auf die Ergebnisse der Systematischen Literaturrecherche einer aktuellen deutschen S2e-Leitlinie (6) zurückgegriffen (s. **Abb. 2**). Diese Recherche erfolgte in Anlehnung an ausgewählte Fragestellungen der EULAR Recommendations von 2013 ((16) [s. **Tab. 4 und 5**], (17)) sowie einer Arbeit zur Treat-to-Target-Strategie (18). Die Recherche wurde in den Datenbanken Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase vorgenommen und umfasste den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016. Hinzu kamen ergänzende Recherchen zu JAK-Inhibitoren (Baricitinib: 01.01.2013 bis 29.03.2017, Tofacitinib: 31.03.2016 bis 29.03.2017) sowie zu randomisierten Phase-III-Studien (andere Substanzen) für den Zeitraum 31.03.2016-31.03.2017.

Inhaltliche relevante Studien, vor allem RCTs, wurden für eine weitere Qualitätsbewertung (Risk-of-Bias (RoB)-Bewertung) herausgesucht. Die RoB-Bewertung der ausgewählten Studien (n=45) sowie das Erstellen der Evidenztabelle wurden von einem Methodiker vorgenommen. Es wurde die Klassifikation des Oxford Center of Evidence-based Medicine-Levels of Evidence von 2009 benutzt (www.cebm.net). Die in der Recherche gefundenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammengefasst ((6) Supplement).

Dreizehn Referenzen aus dieser Literaturrecherche (19-31) gingen in den inhaltlich relevanten Literaturpool für Kapitel 5.1 ein.

Suchbegriffe (Auswahl) (in Anlehnung an (16))

Tabelle 4: Suchstrategie bDMARDs in Medline [PubMed]

1. arthritis, rheumatoid[mh]
2. (rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab]) AND (arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseas*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])
3. felty*[tiab] AND syndrome[tiab]
4. caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. biological therapy[mh]
7. antibodies, monoclonal[mh]
8. monokines[mh]
9. receptors, interleukin-1[mh]
10. receptors, interleukin-6[mh]
11. immunoglobulin g[mh]
12. immunoconjugates[mh]
13. polyethylene glycols[mh]
14. immunoglobulin fab fragments[mh]
15. t-lymphocytes[mh]
16. biologic*[tiab]
17. infliximab[tiab]
18. remicade[tiab]
19. adalimumab[tiab]
20. humira[tiab]
21. trudexa[tiab]
22. abatacept[tiab]
23. Orencia[tiab]
24. anakinra[tiab]
25. kineret[tiab]
26. Certolizumab[tiab]
27. cimzia[tiab]
28. Etanercept[tiab]
29. enbrel[tiab]

30. Golimumab[tiab]
31. simponi[tiab]
32. rituximab[tiab]
33. rituxan[tiab]
34. mabthera[tiab]
35. Tocilizumab[tiab]
36. actemra[tiab]
37. RoActemra[tiab]
38. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
39. #5 AND #38
40. randomized controlled trial[pt]
41. controlled clinical trial[pt]
42. randomized[tiab]
43. placebo[tiab]
44. drug therapy[sh:noexp]
45. randomly[tiab]
46. trial[tiab]
47. groups[tiab]
48. #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49. animals[mh] NOT humans[mh]
50. #48 NOT #49
51. #39 AND #50
52. safe[tiab] OR safety[tiab]
53. side effect*[tiab]
54. (adverse[tiab] OR undesirable[tiab] OR harms*[tiab] OR serious[tiab] OR toxic[tiab]) AND (effect*[tiab] OR reaction*[tiab] OR event*[tiab] OR outcome*[tiab])
55. product surveillance, postmarketing[mh]
56. adverse drug reaction reporting systems[mh]
57. clinical trials, phase iv[mh:noexp]
58. Clinical Trials, Phase III[mh:noexp]
59. poisoning[mh]
60. substance-related disorders[mh]
61. drug toxicity[mh]

62. abnormalities, drug induced[mh]
63. drug monitoring[mh]
64. drug hypersensitivity[mh]
65. toxicity[tiab] OR complication*[tiab] OR noxious[tiab] OR tolerability[tiab]
66. Postoperative Complications[mh]
67. Intraoperative Complications[mh]
68. #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67
69. #39 AND #68
70. #51 OR #69
71. #51 OR #69 Filters: English
72. #51 OR #69 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/03/21; English

Tabelle 5: Suchstrategie sDMARDs in Medline [PubMed]

1. arthritis, rheumatoid[mh]
2. (rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab]) AND (arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseas*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])
3. felty*[tiab] AND syndrome[tiab]
4. caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. Antirheumatic Agents[mh:noexp]
7. Antirheumatic*[tiab]
8. dmard*[tiab]
9. Methotrexate[mh:noexp]
10. Methotrexate[tiab]
11. Abitrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Abitrexate[tiab] OR A Methopterin*[tiab] OR Antifolan[tiab] OR Emthexate[tiab] OR Enthexate[tiab] OR Farmitrexate[tiab] OR Folex[tiab] OR Ledertrexate[tiab] OR Methoblastin[tiab] OR Methohexate[tiab] OR Methotrate[tiab] OR Methylaminopterin[tiab] OR Metotrexat*[tiab] OR mtx[tiab] OR Novatrex[tiab] OR Rheumatrex[tiab]
12. Isoxazoles[mh]
13. isoxazole*[tiab]
14. leflunomide*[tiab]
15. Afiancen[tiab] OR Arabloc[tiab] OR Arava[tiab] OR Artrilab[tiab] OR Artrimod[tiab] OR Filartros[tiab] OR Inmunoartro[tiab] OR Lefluar[tiab] OR Leflucross[tiab] OR Lefno[tiab] OR Lefra[tiab] OR Lefumide[tiab] OR Lisifen[tiab] OR Molagar[tiab] OR Repso[tiab] OR Rumalef[tiab]
16. Sulfasalazine[mh:noexp]
17. sulfasalazine[tiab]
18. Salazosulfapyridine[tiab] OR sulfasalazine[tiab] OR Sulfosalazine[tiab] OR Sulfasalazine[tiab] OR Salazopyridin*[tiab] OR asulfidine[tiab] OR azulfadine[tiab]
19. Hydroxychloroquine[mh:noexp]
20. Hydroxychloro*[tiab]
21. Axokineor[tiab] OR Dolquine[tiab] OR Ercoquin[tiab] OR Evoquin[tiab] OR HCQS[tiab] OR HQT[tiab] OR Hydrocad[tiab] OR Hydroquin[tiab] OR Ilinol[tiab] OR Immard[tiab] OR Metirel[tiab] OR Narbon[tiab] OR Oxcq[tiab] OR Oxiklorin[tiab] OR Oxy-Q[tiab] OR Plaquenhl[tiab] OR Polirreuminor[tiab] OR Quensyl[tiab] OR Reuquinol[tiab]
22. Gold Compounds[mh]
23. Organogold Compounds[mh]

24. gold[tiab]
25. Chloroquine[mh]
26. chloroquine*[tiab]
27. aralen[tiab] OR arechine[tiab] OR arequin[tiab] OR chingamin[tiab] OR chlorochin[tiab] OR khingamin[tiab] OR nivaquine[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR oxychlorochin[tiab] OR plaquinol[tiab] OR plaquinil[tiab] OR quensy[tiab] OR anoclor[tiab] OR arthrabas[tiab] OR avloclor[tiab] OR cidanchin[tiab] OR clopirim[tiab] OR collagenan[tiab] OR daraclor[tiab] OR daramal[tiab] OR dichinalex[tiab] OR difosquin[tiab] OR diroquine[tiab] OR genocin[tiab] OR heliopar[tiab] OR klorokin[tiab] OR malarex[tiab] OR malaviron[tiab] OR mirquin[tiab] OR nivaquine[tiab] OR novo-chloroquine[tiab] OR novochloroquine[tiab] OR paluken[tiab] OR palux[tiab] OR pharmaquinine[tiab] OR plasmquine[tiab] OR promal[tiab] OR p-roquine[tiab] OR resoquin*[tiab] OR savarine[tiab] OR syncoquin[tiab] OR weimerquin[tiab]
28. Azathioprine[mh:noexp]
29. azathioprine[tiab]
30. Aseroprim[tiab] OR Aseroprin[tiab] OR Azaallen[tiab] OR Azadus[tiab] OR Azafalk[tiab] OR Azafor[tiab] OR Azafrine[tiab] OR Azaglax[tiab] OR Azahexal[tiab] OR Azahmun*[tiab] OR Azamedac[tiab] OR Azap[tiab] OR Azaphin*[tiab] OR Azapress[tiab] OR Aza-Q[tiab] OR Azarek[tiab] OR Azasan[tiab] OR Azathiodura[tiab] OR Azathiodura[tiab] OR Azathioregio[tiab] OR Azatrim[tiab] OR Azimune[tiab] OR Azophin*[tiab] OR Azoran[tiab] OR Berkaprime[tiab] OR Colinsan[tiab] OR Glaxoprin[tiab] OR Immunoprin[tiab] OR Imuger[tiab] OR Imunen[tiab] OR Imuprin*[tiab] OR Imuran[tiab] OR Imurek[tiab] OR Imuzat[tiab] OR Oprisine[tiab] OR Satedon[tiab] OR Thioprine[tiab] OR Tiosalprin[tiab] OR Transimune[tiab] OR Zaprine[tiab] OR Zytrim[tiab]
31. Cyclosporins[mh]
32. cyclosporin*[tiab]
33. neoral[tiab] OR gengraf[tiab] OR restasis[tiab] OR sandimmun*[tiab] OR sangcya[tiab]
34. Penicillamine[mh]
35. Penicillamine[tiab]
36. Adalkenor[tiab] OR Artamin[tiab] OR Atamir[tiab] OR Byanodine[tiab] OR Cilamin[tiab] OR Cuprenil[tiab] OR Cuprimine[tiab] OR Cupripen[tiab] OR Depen[tiab] OR Distamin*[tiab] OR D-Penammine[tiab] OR Gerodyl[tiab] OR Kelatin*[tiab] OR Mercaptyl[tiab] OR Metalcaptase[tiab] OR Pendramine[tiab] OR Rhumantin[tiab] OR Sufortan*[tiab] OR Trisorcin[tiab] OR Trolovol[tiab]
37. Cyclophosphamide[mh]
38. cyclophosph*[tiab] OR cytophosphan[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR sendoxan[tiab] OR endoxan[tiab] OR neosar[tiab] OR nsc26271[tiab] OR procytox[tiab] OR b-518[tiab] OR ifosfamide[tiab] OR isophosphamide[tiab] OR iphosphamide[tiab] OR isofosfamide[tiab] OR holoxan[tiab] OR nsc-109*[tiab] OR asta z 4942[tiab] OR cfx[tiab] OR phosphoramid mustard*[tiab]
39. Mycophenolic Acid[mh:noexp]
40. mycophenolate[tiab]

41. Arzip[tiab] OR Baxmune[tiab] OR CellCept[tiab] OR Cellmune[tiab] OR Celprot[tiab] OR Ceptolate[tiab] OR Imulate[tiab] OR Imuxgen[tiab] OR Lanfetil[tiab] OR Limfocept[tiab] OR Metocris[tiab] OR Micocept[tiab] OR MMF[tiab] OR Mofecept[tiab] OR Mofetyl[tiab] OR Mofilet[tiab] OR Mofimutal[tiab] OR Mometil[tiab] OR Mophecen[tiab] OR Munotras[tiab] OR Myaccord[tiab] OR Mycept[tiab] OR Myclausenor[tiab] OR Mycofenor[tiab] OR Mycolat[tiab] OR Mycoldosa[tiab] OR Mycophen[tiab] OR Myfenax Myfetil[tiab] OR Mygref[tiab] OR Myotec[tiab] OR Mysept[tiab] OR Presumin[tiab] OR Refrat[tiab] OR Renocell[tiab] OR Supresta[tiab] OR Tevacept[tiab] OR Trixin[tiab]
42. Chlorambucil[mh]
43. chlorambucil[tiab]
44. Amboclorin[tiab] OR Clokeran[tiab] OR Leukeran[tiab] OR Linfolysin[tiab] OR Lympholysin[tiab]
45. Minocycline[mh:noexp]
46. minocyclin*[tiab]
47. Acneclin[tiab] OR Akamin[tiab] OR Aknemin[tiab] OR Akne-Puren[tiab] OR Aknereduct[tiab] OR Aknin-Mino[tiab] OR Aknin-N[tiab] OR Aknoral[tiab] OR Aknosan[tiab] OR Apominolin[tiab] OR Arestinor[tiab] OR Auramin[tiab] OR Blemix[tiab] OR Borymycin[tiab] OR Cipancin[tiab] OR Cyclimycin[tiab] OR Dentomycin*[tiab] OR durakne[tiab] OR Dynacin[tiab] OR Enca[tiab] OR Icht-Oralor[tiab] OR Klinoc[tiab] OR Klinomycin[tiab] OR Klinotab[tiab] OR Lederderm[tiab] OR Logryx[tiab] OR Meibi[tiab] OR Mestacine[tiab] OR Micromycin[tiab] OR Minac 50[tiab] OR Minakne[tiab] OR Minaxen[tiab] OR Mino-50[tiab] OR Minocin[tiab] OR Minoclin[tiab] OR Minodene[tiab] OR Minoderm[tiab] OR Minogalen[tiab] OR Minolis[tiab] OR Minomax[tiab] OR Minomycin[tiab] OR Minoplus[tiab] OR Minosil[tiab] OR Minostad[tiab] OR Minotab*[tiab] OR Minotekor[tiab] OR Minotrex[tiab] OR Minotyrol[tiab] OR Mino-Wolff[tiab] OR Minox[tiab] OR Mynocine[tiab] OR Myrac[tiab] OR Oracyclin[tiab] OR Parocline[tiab] OR Periocline[tiab] OR Peritrol[tiab] OR Ranmino[tiab] OR Romin[tiab] OR Seboclear[tiab] OR Sebomin[tiab] OR Sebren[tiab] OR Skid[tiab] OR Skinocyclin[tiab] OR Solodyn[tiab] OR Spicline[tiab] OR Triomin[tiab] OR Udimin[tiab] OR Vectrin[tiab] OR Yelnac[tiab] OR Zacnan[tiab]
48. Pyrroles[mh:noexp]
49. tofacitinib[tiab]
50. Xeljanz[tiab]
51. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50
52. safe[tiab] OR safety[tiab]
53. side effect*[tiab]
54. (adverse[tiab] OR undesirable[tiab] OR harms*[tiab] OR serious[tiab] OR toxic[tiab]) AND (effect*[tiab] OR reaction*[tiab] OR event*[tiab] OR outcome*[tiab])
55. product surveillance, postmarketing[mh]
56. adverse drug reaction reporting systems[mh]
57. clinical trials, phase iv[mh:noexp]
58. Clinical Trials, Phase III[mh:noexp]
59. poisoning[mh]
60. substance-related disorders[mh]

61. drug toxicity[mh]
62. abnormalities, drug induced[mh]
63. drug monitoring[mh]
64. drug hypersensitivity[mh]
65. toxicity[tiab] OR complication*[tiab] OR noxious[tiab] OR tolerability[tiab]
66. Postoperative Complications[mh]
67. Intraoperative Complications[mh]
68. #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67
69. #5 AND #51 AND #68
70. #5 AND #51 AND #68 Filters: English
71. #5 AND #51 AND #68 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/03/21, English

Kapitel 5 – Symptomatische analgetische Therapie

Im Rahmen der Recherche zu den Themen „Symptomatische medikamentöse Therapie“ und „Analgetika“ wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert. Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst und diese in einem Kapitel (Symptomatische analgetische Therapie) zusammengefasst (Details siehe **Online-Supplement**).

Kapitel 6 – Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

Im Rahmen der Recherche zum Thema nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert (Details siehe **Online-Supplement**). Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst.

Für das Kapitel 6.6 (Patienteninformation / Patientenschulung) wurden elf Literaturstellen identifiziert. Die Handsuche ergab weitere drei Literaturreferenzen (keine RCTs od. Review). Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden in das „neue“ Kap. 4.1 (Partizipative Entscheidungsfindung) überführt.

Kapitel 7 – Komplementäre Verfahren bei rheumatoider Arthritis

Im Rahmen der Recherche zum Thema komplementäre Verfahren wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCTs gesucht und selektiert (Details siehe **Online-Supplement**). Auf dieser Grundlage wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe Text und Empfehlungen der Evidenz entsprechend angepasst und in zwei Kapiteln zusammengefasst (Kap. 7.1: Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Diäten, Mind-Body-Medizin, Kap. 7.2: Nahrungsergänzungen).

1.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Empfehlungen wurden mit Hilfe formaler Konsensustechniken formuliert. Es fanden zwei Konsensuskonferenzen (am 19.02.2018 und 02.05.2018) unter Leitung von Dr. med. Monika Lelgemann statt.

Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- Einführung in die Technik der Konsensfindung (Nominaler Gruppenprozess)
- Registrierung der Kommentare im Einzel-Umlaufverfahren und Beamerprojektion
- Diskussion (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 (Abstimmungsprozedere: Auf dem Treffen der Leitliniengruppe am 19.02.2018 wurde einstimmig beschlossen, dass für die Abstimmung die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) jeweils zwei Stimmen und alle anderen anwesenden Fachgesellschaften eine Stimme haben. Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) ist nicht stimmberechtigt, da kein Vertreter anwesend ist. Gleiches gilt für die anderen nicht anwesenden Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR) und Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP). Die DGRh-Repräsentanten entscheiden, dass Prof. Krüger in **jeder** Abstimmung für die DGRh stimmberechtigt ist. Zusätzlich soll der Vertreter der DGRh, der aktiv an der Überarbeitung eines Kapitels beteiligt war, abstimmen. War kein DGRh-Vertreter beteiligt, übernimmt Frau Kiltz die zweite Stimme.

Die Anzahl der stimmberechtigten Teilnehmer wurde wie folgt festgestellt und festgelegt:

Kiltz → Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Specker → Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) als Ersatz

Krüger → Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Seitz → Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)

Witthöft → Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)

Klose → Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)

Tholen → Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Oltman → Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)

Heberger → Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Funken → Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Baseler → Deutsche Rheuma-Liga

Es wird einstimmig beschlossen, dass die konsentierten Empfehlungen, sofern noch nicht geschehen, im Nachgang ohne nochmalige Bestätigung durch die Gruppe an die neue Nomenklatur (kann, sollte, soll) angepasst werden.

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. Dabei wurde die Konsensstärke wie folgt definiert: starker Konsens > 95%, Konsens > 75%. Alle Empfehlungen konnten im starken Konsens verabschiedet werden (Konsensstärke der einzelnen Empfehlungen sind in der Kurzfassung dargestellt).

Die Formulierung der Texte und Empfehlungen erfolgte durch die Mitglieder der Leitliniengruppe.

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.

Entsprechend der Empfehlungsgraduierung der Nationalen Versorgungsleitlinien wurden dabei einheitlich die Begriffe „soll“, „sollte“ und „kann“ benutzt.

Starke Empfehlung: „soll“, abgeschwächte Empfehlung: „sollte“

Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“, „kann verzichtet werden“)

Auf Negativ-Empfehlungen wurde bis auf ein GCP (Kap. 7.1) verzichtet.

1.4.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

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

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

Die DEGAM hatte Erörterungsbedarf zu zwei Formulierungen (RF/ACPA und zum Versorgungspfad/zur Vorstellung zur Prognoseabschätzung durch den Rheumatologen), die zur Zufriedenheit aller gelöst werden konnten. Die Deutsche Rheuma-Liga hatte ebenfalls eine Rückfrage zum Versorgungspfad, die sich aus einem Formatierungsproblem ergab, das gelöst wurde. Eine Ergänzung zur podologischen Behandlung wurde nicht angenommen, da sie weder in der Literaturrecherche so gefunden wurde, sie noch ein Problem der frühen RA ist. Die DGRh regte eine durchgängige Nutzung von Berufsbezeichnungen nach der Musterweiterbildungsordnung an. Dies wurde in der Kommission einstimmig konsentiert und umgesetzt.

Vom 31.07. bis 15.09.2019 war die Leitlinie zur Konsultationsphase auf der Webseite der AWMF online eingestellt; für interessierte Leser bestand die Möglichkeit, die Leitlinie mithilfe eines Feedback-Bogens zu kommentieren. Es wurden keine Kommentare eingereicht.

1.5 Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde aus Mitteln der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie finanziert. Die Finanzierung umfasste die Leitung der Konsensuskonferenz, die personelle Unterstützung bei der Qualitätsbewertung der Studien (RoB- und AMSTAR) und der Erstellung der Evidenztabelle sowie die Reisekosten der DGRh-Mitglieder. Die systematische Literaturrecherche und der Großteil der Koordinationsarbeiten des Leitlinien-Updates wurden von der Wissenschaftlichen Mitarbeiterin der DGRh durchgeführt.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben für diese Leitlinie Interessenkonflikte offengelegt und mittels der gültigen Formblätter der AWMF (2010) dokumentiert. Diese finden sich in dem Hauptdokument der Leitlinie.

Die Angaben zu den Interessen wurden von einer Kommission der DGRh bewertet. Eine Unterscheidung nach leichtem oder moderatem Interessenkonflikt wurde nicht vorgenommen. Ein COI mit hoher Relevanz lag nach einer Einschätzung der Kommission nicht vor. Auf Konsequenzen wie Stimmenthaltungen wurde verzichtet. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegen wirken, kann die systematische Evidenzbasierung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz, die öffentliche Konsultationsphase gesehen werden.

1.6 Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird als Supplement der Zeitschrift für Rheumatologie veröffentlicht. Die Kosten dafür trägt die DGRh.

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

1.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die nächste Aktualisierung ist für das Jahr 2024 geplant. Der Leitlinienverantwortliche wird dann eine Aktualisierungsrecherche beauftragen und die Leitliniengruppe aktivieren. Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden den Leitlinienverantwortlichen informieren, falls zwischenzeitlich wichtige Erkenntnisse bekannt werden, die eine vorherige Überarbeitung der Leitlinie erforderlich machen. Die Leitlinienverantwortlichen werden die Mitglieder der Leitliniengruppe alle zwei Jahre kontaktieren, ob vorzeitiger Aktualisierungsbedarf besteht.

Letzte inhaltliche Anpassung: 18.12.2019, gültig bis 17.12.2024

Ansprechpartnerin: Generalsekretärin der DGRh: Anna Voormann (anna.voormann@dgrh.de)

1.8 Literatur

1. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W, et al. [memorandum of the german society for rheumatology on the quality of treatment in rheumatology - update 2016]. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017;76:195-207.
2. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:15-24.
3. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of eular recommendations for the management of early arthritis. *RMD open* 2017;3:e000404.
4. Schneider M, Leigemann M, Abholz HH, Caratti R, Flügge C, Jänisch H, et al. Interdisziplinäre leitlinie management der frühen rheumatoiden arthritis. 3. Überarbeitete Auflage ed. Darmstadt: Steinkopf Verlag; 2011.
5. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: Results of a systematic review informing the 2016 update of the eular recommendations for the management of early arthritis. *RMD open* 2017;3:e000406.
6. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. [s2e guideline: Treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018;77:35-53.
7. 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. *Journal of clinical epidemiology* 2009;62:1013-20.
8. 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 medical research methodology* 2007;7:10.
9. 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:e1350.
10. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011.
11. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the eular recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:948-59.
12. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: A multicentre real life prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:858-62.

13. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: Clinical acr remission and radiographic non-progression. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:1292-5.
14. Soderlin MK, Bergman S. Absent "window of opportunity" in smokers with short disease duration. Data from barfot, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2160-8.
15. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: The earlier the better to prevent joint damage. *RMD open* 2015;1:e000057.
16. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological dmards: A systematic literature review informing the 2013 update of the eular recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:529-35.
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:492-509.
18. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:16-22.
19. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: Results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled avert study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74:19-26.
20. Emery P, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in dmard-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from c-early, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase iii study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:96-104.
21. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, Wilkinson B, Kwok K, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD open* 2016;2:e000262.
22. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;69:506-17.
23. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: Function, a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:1081-91.
24. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: The improved study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:1356-61.

25. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of carera, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:511-20.
26. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd000951.
27. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological dmards: A systematic literature review informing the 2016 update of the eular recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:1101-36.
28. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: Viewpoints from an eular task force. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:952-7.
29. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2014;370:2377-86.
30. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd000957.
31. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:960-77.