

IQWiG-Berichte – Nr. 373

**Systematische Leitlinien-
recherche und -bewertung
sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP
Rheumatoide Arthritis**

Abschlussbericht

Auftrag: V14-02
Version: 1.1
Stand: 16.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.08.2014

Interne Auftragsnummer:

V14-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A11 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Stefanie Butz, Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Dagmar Lühmann, Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Karen Herlyn, Poliklinik für Rheumatologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Martin Scherer, Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Corinna Ernsting
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Ulrike Lampert
- Anke Schulz
- Ulrich Siering

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Schlagwörter: Arthritis – Rheumatoide, Disease-Management-Programm, Methodische Leitlinienbewertung

Keywords: Arthritis – Rheumatoid, Disease Management Program, Methodological Guideline Appraisal

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, aktuelle, thematisch relevante, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren und diejenigen Empfehlungen zu kennzeichnen, die für die Versorgung von Patienten in einem DMP Rheumatoide Arthritis relevant sind.

Fazit

Auf Basis der Empfehlungsgrade oder alternativ der Evidenzgraduierungen der extrahierten Empfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konnten für ein DMP Rheumatoide Arthritis, mit Ausnahme des Versorgungsaspektes Rehabilitation, relevante und potenziell relevante Empfehlungen zu allen präspezifizierten Versorgungsaspekten identifiziert werden.

Die identifizierten Empfehlungen zur Diagnostik beziehen sich auf die körperliche Untersuchung beziehungsweise die Bestimmung von allgemeinen und spezifischen Entzündungsparametern aus dem Blut.

Zur Planung der individuellen Therapiestrategie wird eine Treat-to-Target-Therapie genannt. Als Therapieziele wurde die Remission und / oder die Minimierung der Krankheitsaktivität genannt.

Im Abschnitt „Nichtmedikamentöse Verfahren und allgemeine Maßnahmen“ konnten Empfehlungen zur Ausgestaltung der Physiotherapie, zur Ergotherapie, Ernährung sowie zum Einsatz von Orthesen identifiziert werden.

Bei der medikamentösen Therapie wurden zu den folgenden Teilbereichen Empfehlungen identifiziert:

- medikamentenübergreifende Empfehlungen zur Überprüfung der Therapieziele Remission und Minderung der Krankheitsaktivität sowie zum regelmäßigen Monitoring der medikamentösen Therapie
- Empfehlungen zu krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARD). Dargestellt sind Empfehlungen zur Verwendung von konventionellen DMARD (csDMARD) und sogenannten Biologika (bDMARD). Die Empfehlungen beziehen sich auf die Auswahl geeigneter Medikamente und Medikamentenkombinationen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer, der Symptomatik, von vorangegangenen Therapieversuchen, vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Durchführung und das Monitoring der DMARD-Therapie.
- Empfehlungen für Patienten mit rheumatoider Arthritis und spezifischen Krankheitskonstellationen oder Komorbiditäten

- Empfehlungen zur symptomatischen und antientzündlichen Therapie mit Glukokortikoiden, nicht steroidalen Antirheumatika, COX-2-Hemmern und Analgetika sowie zur Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln

Die identifizierten Empfehlungen zum Monitoring der Krankheitsaktivität beziehen sich auf das zu verwendende Messinstrumentarium und die zeitlichen Intervalle.

Des Weiteren wurden zum Themenaspekt Kooperation der Versorgungssektoren Empfehlungen zur Zusammensetzung eines multidisziplinären Teams und dem pflegerischen Management der rheumatoiden Arthritis identifiziert.

Die Empfehlungen zu Schulungen der Versicherten beziehen sich auf Schulungsinhalte und deren Ausgestaltung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien	7
4.3 Methodische Qualität der Leitlinien	8
4.3.1 Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung.....	8
4.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten.....	8
4.4 Synthese der Empfehlungen	9
4.4.1 Definition der rheumatoiden Arthritis.....	9
4.4.2 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis.....	10
4.4.3 Therapieziele.....	10
4.4.4 Therapeutische Maßnahmen.....	10
4.4.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen.....	10
4.4.4.2 Medikamentöse Therapie.....	11
4.4.4.2.1 Allgemeine Therapiehinweise.....	11
4.4.4.2.2 Krankheitsmodifizierende Medikamente.....	11
4.4.4.2.2.1 Initiale Therapie mit csDMARD.....	12
4.4.4.2.2.2 Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD.....	13
4.4.4.2.2.3 Therapie mit bDMARD.....	13
4.4.4.2.2.4 Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD- Therapie.....	14
4.4.4.2.3 Indikationsstellung mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten.....	15
4.4.4.2.4 Symptomatische und antientzündliche Therapie.....	16
4.4.4.3 Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	17

4.4.5	Monitoring	17
4.4.6	Kooperation der Versorgungssektoren	17
4.4.7	Schulungen der Versicherten	18
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	19
6	Fazit.....	23
	Details des Berichts	25
A1	Projektverlauf	25
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	25
A1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....	25
A2	Details der Methoden.....	29
A2.1	Methodik gemäß Berichtsplan	29
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung	29
A2.1.1.1	Population	29
A2.1.1.2	Versorgungsaspekte	29
A2.1.1.3	Übertragbarkeit	29
A2.1.1.4	Empfehlungskennzeichnung	30
A2.1.1.5	Publikationszeitraum.....	30
A2.1.1.6	Evidenzbasierung	30
A2.1.1.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss..	30
A2.1.2	Informationsbeschaffung	31
A2.1.2.1	Leitlinienrecherche.....	31
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien.....	31
A2.1.2.3	Selektion relevanter Leitlinien	32
A2.1.3	Methodische Qualität der Leitlinien	32
A2.1.3.1	AGREE-II-Bewertung	32
A2.1.3.2	Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten	34
A2.1.4	Synthese der Empfehlungen	34
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik	35
A3	Details der Ergebnisse	37
A3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	37
A3.1.1	Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken und bei Leitlinienanbietern.....	37
A3.1.2	Weitere Leitlinien	38
A3.1.2.1	Zusätzliche Informationen zu relevanten Leitlinien aus Autorenanfragen.....	38
A3.1.2.2	Informationen aus der Anhörung	38
A3.1.3	Resultierender Leitlinienpool	39

A3.2	Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien.....	42
A3.3	Methodische Qualität der Leitlinien.....	49
A3.3.1	Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung	49
A3.3.2	Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten.....	51
A3.4	Synthese der Empfehlungen.....	51
A3.4.1	Definition der rheumatoiden Arthritis	53
A3.4.2	Diagnostik der rheumatoiden Arthritis	55
A3.4.3	Therapieziele.....	57
A3.4.4	Therapeutische Maßnahmen.....	58
A3.4.4.1	Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen.....	58
A3.4.4.2	Medikamentöse Therapie	63
A3.4.4.2.1	Allgemeine Therapiehinweise.....	63
A3.4.4.2.2	Krankheitsmodifizierende Medikamente	65
A3.4.4.2.2.1	Initiale Therapie mit csDMARD	67
A3.4.4.2.2.2	Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD.....	71
A3.4.4.2.2.3	Therapie mit bDMARD.....	72
A3.4.4.2.2.4	Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD-Therapie.....	78
A3.4.4.2.3	Indikationsstellung mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten	84
A3.4.4.2.4	Symptomatische und antientzündliche Therapie.....	97
A3.4.4.3	Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	103
A3.4.5	Monitoring	104
A3.4.6	Kooperation der Versorgungssektoren	107
A3.4.7	Schulungen der Versicherten.....	111
A4	Kommentar.....	113
A4.1	Kritische Reflexion des Vorgehens	113
A4.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....	115
A4.2.1	Methode zur Bestimmung der DMP-Relevanz.....	116
A4.2.2	Einschluss weiterer Leitlinien.....	116
A4.2.3	Berücksichtigung aktueller Evidenz	117
A4.2.4	Primärdatensichtung	117
A4.2.5	Fehlende Aspekte.....	118
A4.2.6	Fehlende Empfehlungen	118
A4.2.7	Einschätzung der DMP-Relevanz.....	119
A4.2.8	Hintergrundinformationen	120

A4.2.9	Kontraindikationen für TNF-Inhibitoren.....	120
A4.2.10	Klassifikationskriterien.....	120
A4.2.11	Methotrexat.....	120
A4.2.12	Kombinationstherapie bDMARD und andere csDMARD.....	121
A4.2.12.1	Kombinationstherapie MTX und Leflunomid	121
A4.2.12.2	Kombination Infliximab mit MTX	121
A4.2.13	Ernährung	121
A5	Literatur.....	122
A6	Leitlinienlisten.....	134
A6.1	Liste der eingeschlossenen Leitlinien.....	134
A6.2	Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen.....	143
A7	Leitlinienrecherche	152
A7.1	Suchbegriffe	152
A7.2	Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken	152
A8	Empfehlungskategorien nach dem Verfahren der NVL und Evidenzstufungen nach der Verfahrensordnung des G-BA	156
A9	Evidenz- und Empfehlungsgrade der eingeschlossenen Leitlinien und ihre Kategorisierung.....	157
A10	Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien.....	171
A11	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	173
B1	Tabellarische Darstellung der Empfehlungen.....	175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis	2
Tabelle 2: Abkürzungen der eingeschlossenen Leitlinien und die herausgebenden Institutionen.....	7
Tabelle 3: Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (1987)	10
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	31
Tabelle 5: Übersicht zu Autorenanfragen	38
Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien.....	40
Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien.....	42
Tabelle 8: AGREE-II-Bewertung: standardisierte Domänenwerte und Gesamtbewertung der Leitlinien	50
Tabelle 9: Übersicht über die Versorgungsaspekte der DMP-Richtlinie, zu denen die Leitlinien Empfehlungen enthalten	52
Tabelle 10: Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (1987)	54
Tabelle 11: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert.....	171
Tabelle 12: Definition der rheumatoiden Arthritis.....	175
Tabelle 13: Diagnostik	179
Tabelle 14: Therapieziele	184
Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen	186
Tabelle 16: Medikamentöse Therapie – allgemeine Therapiehinweise	195
Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente	198
Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten	226
Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie	245
Tabelle 20: Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	256
Tabelle 21: Monitoring.....	258
Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren.....	263
Tabelle 23: Schulungen der Versicherten	270

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Leitlinienrecherche und des Leitlinienscreenings	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Anti-CCP-Ak	Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide
ACE	Angiotensin converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACR	American College of Rheumatology
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
ANA	antinukleäre Antikörper
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	Biological DMARD (Biologika oder biologische DMARD)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CIA	Chronic inflammatory Arthritis (chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung)
CDAI	Clinical Disease Activity Index (klinischer Krankheitsaktivitätsindex)
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelle synthetische DMARD)
CVR	Cardiovascular Risk Management (kardiovaskuläres Risikomanagement)
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMP	Disease-Management-Programm
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drugs (krankheitsmodifizierende Medikamente)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HPV	humane Papillomviren
HWS	Halswirbelsäule

Abkürzung	Bedeutung
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
LDL	Low Density Lipoprotein
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
NYHA	New York Heart Association
PML	Progressive multifocal Leucoencephanopathy (progressive multifokale Leukenzephalopathie)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Rheumafaktor
RR	relatives Risiko
RTX	Rituximab
SoR	Strength of Recommendation
TB	Tuberkulose
TCZ	Tocilizumab
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtete synthetische DMARD)
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme (DMP) sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen, die auf den Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin beruhen. Im Rahmen der Programme werden vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [1]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Das Ziel der DMP ist es unter anderem, die Behandlung zu optimieren, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [2].

Betreffendes Krankheitsbild

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die in den Industrienationen häufigste chronisch entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0,5 % bis 0,8 % in der erwachsenen Bevölkerung [3,4]. Die Prävalenz entspricht den Angaben für Deutschland [5]. Die RA wird den Autoimmunerkrankungen zugerechnet [6]. Die rheumatoide Arthritis tritt im Erwachsenenalter auf, Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Der Krankheitsverlauf ist individuell unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorherzubestimmen [5,7]. Die ersten 3 bis 6 Monate der Erkrankung stellen ein „therapeutisches Fenster“ dar, innerhalb dessen der immunologische Prozess gestoppt oder nachhaltig verändert werden kann. Eine frühe Diagnose und Therapieeinleitung sind daher von entscheidender Bedeutung für den Krankheitsverlauf [5,8].

Die rheumatoide Arthritis befällt – meist symmetrisch – vorwiegend die Hand- und Fußgelenke [5]. Die chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute führt je nach Schwere der Erkrankung rasch oder schleichend zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen mit einer im Röntgenbild sichtbaren Destruktion der betroffenen Gelenke. Typisch sind allgemeine Krankheitszeichen wie Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit, Abgeschlagenheit sowie Entzündungen von Sehnenscheiden, Gefäßen und inneren Organen [5].

Um die Krankheit von ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, werden die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 verwendet, die auch die frühen Formen der rheumatoiden Arthritis erfassen sollen und in den nach 2010 erstellten Leitlinien Berücksichtigung finden (siehe Tabelle 1). Neben diesen Kriterien findet das Klassifikationsschema des ACR von 1987 [9] in Leitlinien weiterhin Anwendung.

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis [6,10]

Geschwollen/ schmerzhaft	Serologie^c	akute Phase Parameter^d	Symptombdauer^e	Punkte
≤ 1 (mittel-)großes ^a	RF & ACPA negativ	CRP & BSG normal	< 6 Wochen	0
2–10 (mittel-)große ^a	-	CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1–3 kleine ^b	RF oder ACPA niedrig positiv	-	-	2
4–10 kleine ^b	RF oder ACPA hoch positiv	-	-	3
> 10 Gelenke; davon mindestens 1 kleines	-	-	-	5

a: Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke. Für die Bewertung eines Gelenks als betroffenes Gelenk muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaftes Gelenk der obigen Liste gewertet.

b: Definition kleine Gelenke: Fingergrund- (MCP) und Fingermitelgelenke (PIP) 1–5; Zehengrundgelenke (MTP) 2–5, Großzehenmitelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP).

c: Serologie: Rheumafaktor oder ACPA werden als hoch-positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt.

d: Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

e: Definition Symptombdauer: Bezieht sich auf das Gelenk, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Angabe des Patienten am längsten betroffen ist.

ACR: American College of Rheumatology; ACPA: Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CMC: Carpometacarpalgelenke; CRP: C-reaktives Protein; DIP: distale Interphalangealgelenke; EULAR: European League Against Rheumatism; MCP: Metacarpophalangealgelenke; MTP: Metatarsophalangealgelenke; PIP: proximale Interphalangealgelenke; RA: rheumatoide Arthritis; RF: Rheumafaktor

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine chronische Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie, die im Kindes- und Jugendalter auftritt. Die Klassifikation erfolgt nach klinischen und serologischen Merkmalen in 7 Unterformen: systemische Arthritis, Rheumafaktor (RF)-negative Polyarthrit, RF-positive Polyarthrit, Oligoarthrit, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis und undifferenzierte Arthritis [11]. Die JIA wird im Rahmen dieses Berichts nicht betrachtet.

Leitlinien

Für den vorliegenden Berichtsplan wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patienten-

versorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde [12,13].

Häufig werden von den Leitlinienautoren Grade of Recommendation (GoR) und Level of Evidence (LoE) vergeben. Der GoR verleiht der Stärke einer Empfehlung Ausdruck und beruht in der Regel auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz beziehungsweise dem LoE. Der LoE stellt eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei systematische Übersichten von randomisierten klinischen Studien (RCT) üblicherweise den höchsten LoE erhalten. Leitlinienersteller verwenden jedoch unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen und epidemiologischen Studien sowie gegebenenfalls weiteren potenziell verzerrenden Faktoren einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der LoE ein.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, aktuelle, thematisch relevante, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren und diejenigen Empfehlungen zu kennzeichnen, die für die Versorgung von Patienten in einem DMP Rheumatoide Arthritis relevant sind.

3 Methoden

In die Untersuchung wurden spezifisch für die rheumatoide Arthritis entwickelte Leitlinien eingeschlossen. Die Zielpopulation der Leitliniensynopse bildeten Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Es wurden ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind und ab Januar 2009 publiziert wurden. Die Empfehlungen mussten formal eindeutig gekennzeichnet sein.

Hierzu wurde im Internet eine systematische Recherche nach Leitlinien in Leitliniendatenbanken, bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern und bei fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Darüber hinaus wurden Informationen aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht gesichtet. Die Selektion relevanter Leitlinien erfolgte anhand eines Titel- und Abstractscreenings mit anschließender Volltextbewertung der potenziell relevanten Leitlinien. Das Titel- und Abstractscreening wurde von einem Reviewer durchgeführt und ein zweiter Reviewer überprüfte das Ergebnis. Die Volltextbewertung und Auswahl der einzuschließenden Leitlinien wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die zusätzlichen Informationen aus dem Anhörungsverfahren wurden hinsichtlich ihrer Relevanz ebenfalls durch beide Reviewer bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den 2 Reviewern aufgelöst.

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation (AGREE)-II-Instruments methodisch bewertet. Das AGREE-II-Instrument dient der Einschätzung der methodischen Qualität einer Leitlinie. Es enthält insgesamt 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben. Die Bewertungen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Abschließend wurde durch die beiden Reviewer die Gesamtqualität der Leitlinien bewertet. Die Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung waren kein Kriterium für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung, sondern dienten der transparenten Darstellung von methodischen Stärken oder Schwächen der eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien.

Die für die Fragestellung relevanten Leitlinienempfehlungen wurden mit den dazugehörigen GoR und LoE zu den jeweiligen Versorgungsaspekten in Tabellen extrahiert. Dabei verleiht der GoR der Stärke einer Empfehlung Ausdruck und beruht in der Regel auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz beziehungsweise dem LoE. Der von den Leitlinienautoren angegebene LoE stellt eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei systematische Übersichten von randomisierten klinischen Studien (RCT) üblicherweise den höchsten LoE erhalten. Außerdem wurde bei der Extraktion der Empfehlungen für jeden einzelnen GoR und LoE

angegeben, ob diese für die Beurteilung der DMP-Relevanz einer hohen (↑) oder niedrigen (↓) Empfehlungs- / Evidenzkategorie zugeordnet wurden.

Die Leitlinienempfehlungen und die Definitionen des Erkrankungsbilds wurden in einer strukturierten Informationssynthese inhaltlich zusammengefasst. Sofern dies inhaltlich sachgerecht möglich war, wurden Einzelempfehlungen zu übergreifenden Themenaspekten gemeinsam dargestellt und hinsichtlich der DMP-Relevanz bewertet. Zur Einschätzung der Relevanz von Empfehlungen zu einem Themenaspekt für ein DMP Rheumatoide Arthritis wurde der dazugehörige GoR und, wenn dieser nicht angegeben war, alternativ der LoE herangezogen:

- Eine DMP-Relevanz wurde festgestellt, wenn von verschiedenen Leitlinien zu einem Themenaspekt inhaltlich konsistente Empfehlungen mit mehrheitlich hohem GoR oder alternativ mehrheitlich hohem LoE vorlagen.
- Eine potenzielle DMP-Relevanz wurde für Empfehlungen festgestellt, die zu einem Themenaspekt inhaltlich konsistente Aussagen treffen, jedoch nur teilweise und nicht mehrheitlich mit einem hohen GoR oder alternativ hohen LoE versehen waren. Letzterer wird im Weiteren als uneinheitlicher GoR oder alternativ uneinheitlicher LoE bezeichnet. Außerdem wurde eine potenzielle DMP-Relevanz festgestellt, wenn nur eine Leitlinie zu einem Themenaspekt Empfehlungen gab und diese mit einem hohen GoR oder alternativ hohen LoE versehen waren.
- Eine weitere Überprüfung der DMP-Relevanz wurde dann vorgeschlagen, wenn von verschiedenen Leitlinien zu einem Themenaspekt inhaltlich inkonsistente Empfehlungen vorlagen, die zumindest teilweise hohe GoR oder alternativ hohe LoE aufwiesen.
- Keine Aussage zur DMP-Relevanz konnte gemacht werden, wenn zu einem Themenaspekt für die Mehrheit der Empfehlungen keine GoR und LoE angegeben waren oder sich diese nicht eindeutig den Empfehlungen zuordnen ließen.
- Keine DMP-Relevanz wurde festgestellt, wenn zu einem Themenaspekt für mindestens die Hälfte der Empfehlungen ein GoR oder alternativ ein LoE angegeben ist, aber kein hoher GoR oder alternativ hoher LoE vergeben wurde.

Für alle (potenziell) DMP-relevanten Empfehlungen wurde geprüft, ob dazu anderslautende IQWiG-Berichte existieren. Zudem wurden im Fall von (potenziell) DMP-relevanten Empfehlungen zu einer medikamentösen Therapie die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit und der Zulassungsstatus in Deutschland geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Recherche im Internet erfolgte im November 2014 und die Nachrecherche im Zeitraum Oktober 2015 bis November 2015. Sie ergab nach Titel- und Abstractscreening 96 potenziell relevante Dokumente, die im Volltext gesichtet wurden. Nach Prüfung der Kriterien für den Leitlinieneinschluss konnten 18 relevante Leitlinien eingeschlossen werden.

Tabelle 2: Abkürzungen der eingeschlossenen Leitlinien und die herausgebenden Institutionen

Abkürzung	Herausgeber
ACR 2015 [14]	American College of Rheumatology (ACR)
BSR 2013 TCZ [15]	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)
BSR 2011 RTX [16]	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)
BSR 2010 antiTNF [17]	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)
BSR 2010 bio [18]	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)
CRA 2012 bio [19]	Canadian Rheumatology Association (CRA)
CRA 2012 safety [20]	Canadian Rheumatology Association (CRA)
DGRh 2012 [21]	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
DGRh 2011 [10]	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
EULAR 2014 [22]	European League Against Rheumatism (EULAR)
EULAR 2013 bio [23]	European League Against Rheumatism (EULAR)
EULAR 2013 imaging [24]	European League Against Rheumatism (EULAR)
EULAR 2011 nurse [25]	European League Against Rheumatism (EULAR)
EULAR 2009 CVR [26]	European League Against Rheumatism (EULAR)
NCCCC 2009 [27]	National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCCC), NICE
RACGP 2009 [28]	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)
SIGN 2011 [7]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
T2T 2010 [29]	International task force of rheumatologists

4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden von Institutionen aus Deutschland (n = 2), Großbritannien (n = 6), einer europäischen Arbeitsgruppe (n = 5), den USA (n = 1), Kanada (n = 2), Australien (n = 1) und einer internationalen Arbeitsgruppe (n = 1) herausgegeben.

9 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2013 TCZ, BSR 2011 RTX, BSR 2010 antiTNF, BSR 2010 bio, DGRh 2012, CRA 2012 bio, CRA 2012 safety und EULAR 2013 bio) beschränken sich auf die Therapie mit ausgewählten Medikamenten oder Medikamentengruppen. Eine dieser Leitlinien (ACR 2015) fokussiert zusätzlich auf den Einsatz von konventionellen syn-

thetischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (csDMARD) und Biologika bei Hochrisikopatienten und das Thema Impfungen von Patienten unter DMARD-Therapie. 2 Leitlinien (NCCCC 2009 und T2T 2010) beinhalten allgemeinere Therapieaspekte. 1 Leitlinie (EULAR 2013 imaging) gibt ausschließlich Empfehlungen zur bildgebenden Gelenkdiagnostik bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Diagnose- und Therapieoptionen der frühen rheumatoiden Arthritis werden von 3 Leitlinien dargestellt (DGRh 2011, RACGP 2009 und SIGN 2011). Weitere 3 Leitlinien beschäftigen sich mit spezifischen Themen, wie der Definition der Rolle und der Aufgaben von Pflegekräften im Rahmen der Versorgung von Patienten mit RA (EULAR 2011 nurse), der Patientenschulung (EULAR 2014) oder dem kardiovaskulären Risikomanagement bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (EULAR 2009 CVR).

In 13 Leitlinien sind Patienten mit rheumatoider Arthritis die einzige Zielpopulation. 5 Leitlinien (CRA 2012 bio, CRA 2012 safety, EULAR 2014, EULAR 2011 nurse und EULAR 2009 CVR) adressieren auch Patienten mit anderen chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Alle Leitlinien verwenden Klassifizierungssysteme für den LoE und / oder GoR. 1 Leitlinie gibt nur eine Evidenzgraduierung an (NCCCC 2009) und 1 Leitlinie verwendet nur eine Empfehlungsgraduierung (DGRh 2011). In 3 EULAR-Leitlinien (EULAR 2013 bio, EULAR 2013 imaging und EULAR 2011 nurse) und in der Leitlinie DGRh 2012 wurde ein GoR-Klassifizierungssystem verwendet, welches sich nicht auf das NVL-Verfahren übertragen ließ.

4.3 Methodische Qualität der Leitlinien

4.3.1 Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung

Insgesamt erhielten die Leitlinien im Mittel die höchsten standardisierten Domänenwerte in den Domänen „Klarheit und Gestaltung“ sowie „Geltungsbereich und Zweck“. Die deutlichsten Mängel wurden in der Domäne „Anwendbarkeit“ sichtbar. Das heißt, dass die Angaben in den Leitlinien zur Unterstützung ihrer Implementierung, zu förderlichen und hinderlichen Faktoren sowie die Darstellung des Ressourcenbedarfs und von Audit-Kriterien unzureichend waren.

In der Gesamtbewertung erhielten die Leitlinien DGRh 2011, CRA 2012 bio, SIGN 2011 und NCCCC 2009 die besten Bewertungen. Die Leitlinie DGRh 2011 hebt sich heraus, da sie in 3 der 6 Domänen die jeweils höchsten Bewertungen erhielt.

4.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten

Von den 18 eingeschlossenen Leitlinien beinhalten 13 Leitlinien Angaben zur Informationsbeschaffung von nicht oder nicht vollständig publizierten Daten. Konkrete Angaben zum

Umgang mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten und wie diese gegebenenfalls die Aussagen einzelner Empfehlungen beeinflussen werden von 5 Leitlinien gemacht.

4.4 Synthese der Empfehlungen

Die Leitliniensynopse beruht auf der Analyse von 18 Leitlinien. Hiervon adressieren die meisten Leitlinien die medikamentöse Versorgung von Patienten mit RA. In den Leitlinien wurden Empfehlungen zu folgenden Versorgungsaspekten identifiziert: Definition, Diagnostik, therapeutischen Maßnahmen – medikamentöse und nichtmedikamentöse, zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Patienten mit RA, Monitoring, Patientenschulung und Kooperation der Versorgungssektoren.

Im Folgenden werden für die einzelnen Versorgungsaspekte nur die Leitlinienempfehlungen zusammengefasst, für die sich gemäß der angewendeten Methodik eine Relevanz beziehungsweise eine potenzielle Relevanz für ein DMP Rheumatoide Arthritis ergibt (siehe Kapitel 3).

4.4.1 Definition der rheumatoiden Arthritis

8 Leitlinien enthalten Informationen zu Definitionen einer rheumatoiden Arthritis.

Die in den Leitlinien dargestellten Definitionen der rheumatoiden Arthritis sind nicht als Empfehlungen gekennzeichnet. Für das Verständnis der in diesem Bericht dargestellten Empfehlungen werden die von den Leitlinien angegebenen Definitionen im Folgenden kurz zusammengefasst.

Keine der eingeschlossenen Leitlinien bietet eine kohärente Darstellung von Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik und zum Verlauf der Erkrankung an. Zentrales Element ist die chronische Gelenkentzündung einhergehend mit Schwellungen, Bewegungseinschränkungen und fortschreitender Gelenkzerstörung. Betroffen sind vorzugsweise die kleinen Gelenke an Händen und Füßen mit zumeist symmetrischem Befallsmuster. Einige Leitlinien weisen darüber hinaus auf einen systemischen Charakter der Erkrankung hin, die außer den Gelenken auch weitere Organsysteme betreffen und zu einer verringerten Lebenserwartung führen kann.

Die Leitlinien unterscheiden zum Teil in frühe und etablierte RA mithilfe des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung. Diese Unterteilungen sind in den Leitlinien jedoch nicht einheitlich.

Zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis werden in den Leitlinien 2 unterschiedliche Systeme beschrieben, die beide zur Klassifikation der RA in den Leitlinien noch Verwendung finden: die in Kapitel 1 bereits dargestellte ACR/EULAR-Klassifikation von 2010 und die 7 Kriterien umfassende ältere ACR-Version von 1987 (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (1987) übersetzt nach [9]

Kriterium	Klassifikation
1	Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als 1 Stunde Dauer für mindestens 6 Wochen
2	Arthritis an 3 oder mehr Gelenken für mindestens 6 Wochen
3	Arthritis an Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenken für mindestens 6 Wochen
4	symmetrische Gelenkentzündungen
5	subkutane Knoten (Rheumaknoten)
6	Nachweis des Rheumafaktors (eines Autoantikörpers) im Serum
7	typische Veränderungen an den Händen im Röntgenbild

4.4.2 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Insgesamt 5 Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Diagnostik der rheumatoiden Arthritis.

Körperliche Untersuchung

1 Leitlinie empfiehlt, die Diagnose rheumatoide Arthritis so früh wie möglich zu stellen, damit ein möglichst guter Verlauf für den Patienten erreicht werden kann. 3 Leitlinien empfehlen, Patienten mit Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis frühzeitig an einen Rheumatologen zu überweisen (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Blutuntersuchung

2 Leitlinien empfehlen, bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis folgende Laborparameter zu bestimmen: (i) Blutsenkungsgeschwindigkeit, (ii) C-reaktives Protein, (iii) Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Ak) und (iv) Rheumafaktoren (Empfehlungen DMP-relevant).

4.4.3 Therapieziele

Insgesamt 4 Leitlinien enthalten Empfehlungen zu Behandlungszielen für Patienten mit RA.

Eine Treat-to-Target-Strategie, unabhängig davon, ob es sich um eine frühe und etablierte RA handelt, wird von 2 Leitlinien empfohlen. 3 Leitlinien definieren als oberstes Therapieziel die Remission der rheumatoiden Arthritis. Kann keine Remission erreicht werden, wird eine Minimierung der Krankheitsaktivität angestrebt. Es werden Kriterien für diese Therapieziele genannt (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

4.4.4 Therapeutische Maßnahmen

4.4.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen

Insgesamt 4 Leitlinien enthalten Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Therapie.

Bewegungstherapie / sportliche Aktivität

2 Leitlinien empfehlen, dass alle Patienten mit RA und Funktionseinschränkungen Physiotherapie erhalten sollten. 1 Leitlinie nennt dabei Ziele und Inhalte einer Physiotherapiebehandlung: (i) Verbesserung der generellen Fitness und Motivation zu regelmäßiger Aktivität, (ii) Vermittlung von Übungen, welche die Gelenkflexibilität und Muskelkraft verbessern sowie andere funktionale Einschränkungen ansprechen, und (iii) Vermittlung von physikalischen Therapiemethoden zur kurzfristigen Schmerzreduzierung (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Ergotherapie

2 Leitlinien empfehlen, Patienten mit RA, die über Funktionseinschränkungen klagen, an einen Ergotherapeuten zu überweisen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Orthesen / Bandagen / orthopädische Schuhversorgung

1 Leitlinie gibt die Empfehlung, dass starre oder funktionelle Orthesen bei Patienten mit RA zur Schmerzlinderung eingesetzt werden können (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Ernährungsempfehlungen

1 Leitlinie gibt eine Empfehlung für die mediterrane Küche bei Patienten mit RA, die wegen ihrer Erkrankung ihre Essgewohnheiten ändern wollen. Jedoch sollte der Arzt die Patienten darüber aufklären, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen einer bestimmten Ernährungsform und einer Besserung der Beschwerden der RA gibt. Studien weisen lediglich einen positiven Effekt auf den allgemeinen Gesundheitszustand nach (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2 Medikamentöse Therapie

Insgesamt 14 Leitlinien geben Empfehlungen zur medikamentösen Therapie.

4.4.4.2.1 Allgemeine Therapiehinweise

6 Leitlinien insgesamt geben allgemeine Therapiehinweise.

3 Leitlinien empfehlen, bis zur Zielerreichung regelmäßige, dem Schweregrad der Erkrankung angepasste Überprüfungen der medikamentösen Therapie vorzunehmen und gegebenenfalls notwendige Anpassungen umzusetzen (Empfehlungen potenziell DMP-relevant). 6 Leitlinien geben Empfehlungen für die regelmäßige Überprüfung der Krankheitsaktivität und nennen unterschiedliche – dem Schweregrad der RA angepassten – Zeiträume zur Überprüfung der Krankheitsaktivität (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.2 Krankheitsmodifizierende Medikamente

Insgesamt 12 Leitlinien geben Empfehlungen zu krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARD).

Basismedikation

Behandlungsziel

6 Leitlinien weisen als Therapieziel für die Behandlung mit DMARD von Patienten mit RA die Remission oder Erreichung einer niedrigen Krankheitsaktivität aus und empfehlen einen möglichst frühen Beginn der Therapie nach Diagnosestellung (Empfehlungen DMP-relevant).

Therapiedauer

2 Leitlinien geben Empfehlungen zur dauerhaften Therapie mit DMARD und zu regelmäßiger Überprüfung, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Therapieanpassung

1 Leitlinie gibt eine Empfehlung zur Anpassung der Therapie bei unzureichendem Ansprechen der Behandlung (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.1 Initiale Therapie mit csDMARD

Insgesamt 8 Leitlinien geben Empfehlungen zur initialen Therapie mit csDMARD.

Monotherapie

1 Leitlinie gibt eine Empfehlung für den Vorzug der csDMARD-Monotherapie vor einer 2er- oder 3er-Kombinationstherapie bei DMARD-naiven Patienten mit früher RA und niedriger Krankheitsaktivität. 1 Leitlinie empfiehlt zur Initialtherapie von DMARD-naiven Patienten generell den Einsatz von csDMARD unabhängig von einer zusätzlichen Glukokortikoidtherapie (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

6 Leitlinien empfehlen den Einsatz von csDMARD zur Initialtherapie bei rheumatoider Arthritis. Dabei wird Methotrexat² (MTX) als Mittel der ersten Wahl genannt. Bei MTX-Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten werden in 2 Leitlinien alternativ auch Sulfasalazin oder Leflunomid zur Initialtherapie empfohlen, eine weitere Leitlinie nennt neben MTX auch Sulfasalazin als Mittel der Wahl (Empfehlungen DMP-relevant).

1 Leitlinie gibt eine Empfehlung für den Vorzug der csDMARD-Monotherapie vor einer TNF- α -Antagonisten-Therapie bei DMARD-naiven Patienten mit etablierter RA und niedriger Krankheitsaktivität (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

2 Leitlinien empfehlen bis zum Eintritt der Wirkung der Initialtherapie (Mono- oder in Kombination) die additive Gabe von Glukokortikoiden. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sollten die Glukokortikoide aber so schnell wie möglich wieder ausgeschlichen werden (Empfehlungen DMP-relevant).

² Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

Kombinationstherapie mehrerer csDMARD

2 Leitlinien empfehlen eine Kombinationstherapie³ von csDMARD, wenn eine Monotherapie nicht zielführend ist. Eines der csDMARD sollte dabei Methotrexat² sein, jedoch nur wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Empfehlungen DMP-relevant).

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Kombinationstherapien erhöhten Toxizität empfiehlt 1 Leitlinie, Methotrexat² in Kombination mit Leflunomid mit Umsicht einzusetzen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie gibt die Empfehlung im Falle einer Kombinationstherapie³ bei DMARD-naiven Patienten (unabhängig von einer Glukokortikoidtherapie), csDMARD einzusetzen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4 Leitlinien geben bei Patienten, die nicht angemessen auf die Initialtherapie (Monotherapie) ansprechen, der Kombinationstherapie³ mit csDMARD den Vorzug. Dabei verweist 1 Leitlinie auch auf den Vorzug vor einer sequenziellen Monotherapie (Empfehlung DMP-relevant).

4.4.4.2.2 Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD

Insgesamt 6 Leitlinien geben Empfehlungen zur Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD.

5 Leitlinien empfehlen bei unzureichendem Ansprechen einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) eine Kombination³ aus csDMARD und biologischen DMARD (bDMARD). Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen. 2 Leitlinien empfehlen explizit die Kombination von Methotrexat² und einem Biologikum (Empfehlungen sind DMP-relevant).

1 Leitlinie empfiehlt, dass Patienten mit etablierter RA, die unter TNF- α -Antagonisten Monotherapie weiterhin eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität aufweisen, zusätzlich mindestens 1 csDMARD erhalten sollen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.3 Therapie mit bDMARD

Insgesamt 9 Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie mit bDMARD.

1 Leitlinie gibt eine negative Empfehlung für eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit schwerer, aktiv-entzündlicher und etablierter RA, wenn zuvor nicht mit Methotrexat² oder anderen csDMARD behandelt wurde (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

³ Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Medikamente auch für die in den Leitlinien jeweils genannten Kombinationstherapien zugelassen sind. Nach Information aus einer Stellungnahme zum Vorbericht ist in Deutschland für die Kombination mit bDMARD nur MTX zugelassen.

1 Leitlinie empfiehlt, Patienten mit Unverträglichkeit von Methotrexat² und mit moderater bis schwerer RA zur Kontrolle der Krankheitsaktivität mit intravenös appliziertem Tocilizumab zu behandeln. Dagegen sollten Patienten, die nicht ausreichend auf Methotrexat ansprechen, aber keine Unverträglichkeitsreaktion zeigen, weiter mit Methotrexat behandelt werden (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie empfiehlt eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten für DMARD-naive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren beziehungsweise für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit früher RA, die trotz einer csDMARD-Monotherapie weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, auf einen TNF- α -Antagonisten oder ein Nicht-TNF- α -Biologikum umzustellen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

3 Leitlinien empfehlen, die Therapie von TNF- α -Antagonisten auf Biologika mit anderen Wirkmechanismen oder andere TNF- α -Antagonisten umzustellen, wenn die Wirksamkeit ausbleibt oder die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (Empfehlungen DMP-relevant).

2 Leitlinien empfehlen den Einsatz von Tofacitinib⁴ bei Patienten mit RA, wenn alle Behandlungsversuche mit bDMARD ausgeschöpft wurden und trotzdem keine Verbesserung zu verzeichnen ist (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

2 Leitlinien geben Empfehlungen zur Behandlung mit Rituximab⁵. Rituximab wird für Patienten mit Kontraindikationen gegen TNF- α -Antagonisten und für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, bei denen die Behandlung mit einem oder mehreren Biologika erfolglos geblieben ist, empfohlen. 1 Leitlinie weist auf die besondere Effektivität von Rituximab bei Patienten mit positivem Rheumafaktor oder positivem Anti-CCP-Ak-Wert hin (Empfehlungen DMP-relevant).

4.4.4.2.2.4 Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD-Therapie

Insgesamt 11 Leitlinien geben Empfehlungen zum Monitoring und zu Sicherheitsaspekten der DMARD-Therapie.

csDMARD

1 Leitlinie empfiehlt die patientenindividuelle Berechnung der Methotrexatdosis². Methotrexat sollte oral oder parenteral (bei Unverträglichkeit) appliziert und relativ schnell auf die

⁴ Tofacitinib ist in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [33,34].

⁵ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].

Maximaldosis von 25 mg pro Woche gesteigert werden (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

2 Leitlinien empfehlen, dass eine DMARD-Behandlung wegen ihrer Toxizität von einem rheumatologischen Fachspezialisten initiiert und begleitet werden sollte (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie empfiehlt für Patienten mit etablierter RA, die eine niedrige Krankheitsaktivität aufweisen, die Weiterführung der csDMARD- oder bDMARD-Therapie (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit etablierter RA, die sich unter Remission befinden, die DMARD-Therapie nicht vollständig einzustellen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

bDMARD

Rituximabtherapie

Der Therapieerfolg einer Rituximabbehandlung⁵ sollte laut einer Leitlinie nicht vor Ablauf von 16 Wochen, sondern idealerweise erst 24 Wochen nach Therapiebeginn überprüft werden. Wenn zu diesem Zeitpunkt keine Verbesserung eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.3 Indikationsstellung mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten

Insgesamt 4 Leitlinien geben Empfehlungen zu spezifischen Krankheitskonstellationen und Komorbiditäten.

Malignome

2 Leitlinien empfehlen eine Therapie mit Rituximab⁵ bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen in der Anamnese. Alternativ wird eine Therapie mit csDMARD-Kombinationen, Abatacept oder Tocilizumab vorrangig vor einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten empfohlen (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

1 Leitlinie weist darauf hin, dass Patienten vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten darüber aufgeklärt werden sollen, dass derzeit kein Hinweis auf ein erhöhtes Tumorrisiko besteht, dennoch erhöhte Aufmerksamkeit ratsam ist (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Herzinsuffizienz

2 Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz. 1 der beiden Leitlinien spricht sich explizit gegen den Einsatz von TNF- α -Antagonisten für Patienten im New York Heart Association (NYHA)-Stadium III / IV aus. Bei Patienten im NYHA-Stadium I / II sollten TNF- α -Antagonisten mit Bedacht eingesetzt werden. Die andere Leitlinie empfiehlt, bei RA-Patienten mit Herzinsuffizienz vorrangig

csDMARD, Nicht-TNF- α -Antagonisten oder Tofacitinib⁴ anstelle von TNF- α -Antagonisten einzusetzen (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Impfungen

3 Leitlinien geben die Empfehlung, dass Patienten während einer TNF- α -Antagonisten-Therapie eine Pneumokokken- und Influenzaimpfung erhalten sollten. 1 Leitlinie empfiehlt weiterhin eine Hepatitis-B-Impfung (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

3 Leitlinien geben die Empfehlung, dass Patienten während einer Nicht-TNF- α -Biologika-Therapie (1 Leitlinie spricht dabei nur eine Therapie mit Tocilizumab an) eine Pneumokokken- und Influenzaimpfung erhalten sollten. 1 Leitlinie empfiehlt weiterhin eine Hepatitis-B-Impfung (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Hepatitis

2 Leitlinien geben die Empfehlung, Patienten mit behandelter Hepatitis B genauso zu therapieren wie Patienten mit RA ohne HBV-Infektion (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Perioperative Infektionen

1 Leitlinie gibt die Empfehlung, dass bei Patienten mit RA eine Therapie mit Methotrexat⁶ trotz einer anstehenden Operation weitergeführt werden kann (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.4 Symptomatische und antientzündliche Therapie

Insgesamt 7 Leitlinien geben Empfehlungen zur symptomatischen und antientzündlichen Therapie.

Glukokortikoide

1 Leitlinie empfiehlt, den Einsatz von Glukokortikoiden immer mit einem Rheumatologen abzusprechen und bei der Indikationsstellung das Risikoprofil und die Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

5 Leitlinien empfehlen, niedrig dosierte Glukokortikoide in Verbindung mit DMARD als initiale Behandlungsstrategie für Patienten mit RA einzusetzen (Empfehlung DMP-relevant). Des Weiteren wird von 4 Leitlinien empfohlen, Glukokortikoide bis zum Wirkeintritt der DMARD oder zur Symptomkontrolle einzusetzen (Empfehlung potenziell DMP-relevant). Sobald der klinische Zustand es erlaubt, sollten laut einer Leitlinie die Glukokortikoide aber wieder ausgeschlichen werden (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

⁶ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

Nicht steroidale Antirheumatika

4 Leitlinien empfehlen den Einsatz von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) oder Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmern zur Behandlung von Schmerzen und Gelenksteifigkeit bei Patienten mit RA. Die Auswahl des Präparates soll in Abhängigkeit vom jeweiligen Risikoprofil und der Komorbiditäten des Patienten erfolgen. Die Patienten sind über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Analgetika (reine Schmerzmittel)

2 Leitlinien empfehlen bei unzureichender Schmerzkontrolle die Gabe von Analgetika. Dabei werden von den jeweiligen Leitlinien unterschiedliche Präparate genannt. 1 Leitlinie gibt dabei die Empfehlung, dass durch den Einsatz von Analgetika eine Langzeittherapie mit NSAR oder COX-2-Antagonisten verhindert beziehungsweise verkürzt werden kann (Empfehlungen DMP-relevant).

Nahrungsergänzungsmittel

1 Leitlinie empfiehlt für Patienten mit RA eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren zur Linderung von Schmerzen und Minderung der Gelenksteifigkeit (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.3 Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Zu diesem Versorgungsaspekt konnten keine DMP-relevanten oder potenziell DMP-relevanten Empfehlungen identifiziert werden.

4.4.5 Monitoring

Insgesamt 8 Leitlinien geben Empfehlungen zum Monitoring.

Krankheitsaktivität

6 Leitlinien geben Empfehlungen, in welchen zeitlichen Intervallen und in welchen Krankheitsstadien die Krankheitsaktivität bestimmt werden sollte. Bei Patienten mit etablierter RA alle 1 bis 3 Monate und bei Patienten mit früher RA oder starker beziehungsweise moderater Krankheitsaktivität monatlich. Bei gut eingestellten Patienten beziehungsweise Patienten in Remission können die Kontrollen in größeren Intervallen erfolgen (Empfehlungen potenziell relevant).

3 Leitlinien empfehlen das DAS28-Instrument zur Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität (Empfehlung DMP-relevant).

4.4.6 Kooperation der Versorgungssektoren

Insgesamt 8 Leitlinien geben Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren.

Multidisziplinäre Behandlung / DMP

Auch wenn die Empfehlungen von 4 Leitlinien zum Einsatz eines multidisziplinären Teams nicht DMP-relevant sind, geben 3 Leitlinien dennoch detaillierte Empfehlungen zu Professionen, die in einem multidisziplinären Behandlungsteam für die Versorgung von Patienten mit RA vertreten sein sollten, wobei nur die Empfehlung einer Leitlinie zu Physiotherapeuten mit einem hohen Evidenzgrad hinterlegt ist (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Pflegerisches Management der RA

1 Leitlinie gibt Empfehlungen zur Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen durch speziell ausgebildete Pflegefachkräfte. Empfohlen wird die kontinuierliche Betreuung durch ein und dieselbe Pflegekraft während der gesamten Behandlungsdauer. Hierdurch soll einerseits für den Patienten eine bessere Kommunikation, Kontinuität und Zufriedenheit hergestellt werden. Andererseits sollen die Pflegekräfte an einem umfassenden Krankheitsmanagement beteiligt werden, welches darauf abzielt, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren, die Symptome zu reduzieren und damit das gewünschte Therapieziel zu erreichen. 1 Leitlinie empfiehlt zur Kontrolle von Kosten, Untersuchungen und die Überwachung des umfangreichen Krankheitsmanagements an Pflegekräfte zu delegieren (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

4.4.7 Schulungen der Versicherten

Insgesamt 5 Leitlinien geben Empfehlungen zu Schulungen der Versicherten.

4 Leitlinien empfehlen, Patienten mit RA die Teilnahme an Schulungsprogrammen anzubieten beziehungsweise die Patienten dazu zu ermutigen, an solchen teilzunehmen. 2 Leitlinien empfehlen, die Schulungsinhalte individuell auf den einzelnen Patienten und dessen Bedürfnisse zuzuschneiden. 1 Leitlinie empfiehlt eine theorie- und evidenzbasierte Patientenschulung im Einzel- oder Gruppenangebot. Verschiedene Kontaktstrategien (persönlich, online oder telefonisch) und Informationsvermittlungsoptionen (Informationsbroschüren oder multimediale Informationsangebote) werden dabei empfohlen (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Versorgungsaspekte

Der Schwerpunkt der extrahierten Leitlinienempfehlungen mit Relevanz beziehungsweise mit potenzieller Relevanz für ein DMP Rheumatoide Arthritis liegt auf der medikamentösen Therapie. 8 von 18 gesichteten Leitliniendokumenten fokussieren ausschließlich auf die medikamentöse Behandlung von Patienten mit RA. Lediglich 4 Leitlinien adressieren mehrere Versorgungsaspekte, einschließlich Diagnostik, nichtmedikamentöse Therapien und sektorenübergreifende Versorgung. Auffallend ist, dass formal konstatiert werden muss, dass der Versorgungssektor „Rehabilitation“ durch die extrahierten Leitlinienempfehlungen nicht abgedeckt scheint, bei einem Krankheitsbild, welches durch Chronizität und drohende Funktionseinschränkungen gekennzeichnet ist. Dieses scheinbare Missverhältnis kommt dadurch zustande, dass zum einen Interventionen, die typischerweise Bestandteile von Rehabilitationsprogrammen sind (wie Bewegungstherapie, Ergotherapie oder Ernährungsempfehlungen), von den Leitlinien als Einzelmaßnahmen unter nichtmedikamentösen Behandlungsverfahren thematisiert werden. Zum anderen werden Empfehlungen zu Behandlungsangeboten, wie sie typischerweise in deutschen Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt werden [36,37], unter dem Versorgungsaspekt „Multidisziplinäre Behandlung / DMP“ eingeordnet. Es ist jedoch festzustellen, dass die relevanten und potenziell relevanten Empfehlungen in diesem Bereich nicht den Detaillierungsgrad erreichen wie die Empfehlungen zur medikamentösen Versorgung.

Aussagen der Leitlinien ohne Empfehlungscharakter

Die Leitlinien geben unterschiedliche Beschreibungen des Krankheitsbildes rheumatoide Arthritis, die sich inhaltlich vor allem in ihrer Vollständigkeit unterscheiden. Dabei fällt besonders die unterschiedliche Interpretation der in einigen Leitlinien verwendeten Unterscheidung zwischen „früher“ und „etablierter“ RA auf. Im gesamten Bericht wurde daher auf eine Gliederung nach den Indikationen „frühe“ und „etablierte“ RA verzichtet. Innerhalb der Empfehlungen kommen diese Begrifflichkeiten dennoch vor und sollten im Zweifelsfall unter Zuhilfenahme der Definition aus dem entsprechenden Leitliniendokument aufgelöst werden.

Außerdem nennen die Leitlinien 2 unterschiedliche Klassifikationssysteme. Die klassischen ACR-Kriterien von 1987 [9] und die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010 [6]. Während das ältere System sich hauptsächlich zur Klassifikation von fortgeschrittenen Krankheitsstadien eignet und von den meisten hier zitierten Leitlinien noch verwendet wird, ist das neuere auch bei früher RA einsetzbar [36]. Da es sich bei den Definitionen und den Klassifikationssystemen um keine Empfehlungen handelt, werden diese in der Synthese nicht als für eine DMP-Richtlinie relevante Aspekte eingestuft.

Die Leitlinie des Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) gibt mit Good Practice Points zusätzliche Informationen zu den Empfehlungen, ohne dass für diese ein GoR oder LoE angegeben wird. Diese zusätzlichen Informationen wurden in der Synthese dargestellt, sofern sie Aspekte beinhalten, die nicht durch Empfehlungen von anderen

Leitlinien abgedeckt waren, welche mit einem GoR oder LoE hinterlegt waren. Dies betraf zum Beispiel im Bereich der Diagnostik die Befundinterpretationen oder im Bereich der medikamentösen Therapie die Dosierungen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Hinweise zum Monitoring von Medikamenten.

Bildgebende Diagnostik

Die Leitlinienempfehlungen zur Durchführung einer bildgebenden Diagnostik (EULAR 2013 imaging) erhalten keine oder keine potenzielle Relevanz für ein mögliches DMP. Die fehlende Relevanz für ein DMP kommt aufgrund der vorhandenen, aber nicht auf das NVL-Verfahren übertragbaren GoR in Form der von den EULAR-Leitlinien verwendeten Strength-of-Recommendation(SoR)-Graduierung zustande. Hier wurde deshalb auf die vorhandenen, aber niedrigen LoE zurückgegriffen. Da aber die Befunde von Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenkregionen (Finger, Füße) benötigt werden, um die klassische ACR-Klassifikation anzuwenden (die ihrerseits in einigen der Leitlinien Grundlage für die Formulierung von Therapieempfehlungen sind), fällt eine Diskrepanz zwischen nicht übertragbaren SoR und niedrigen LoE auf, die weiter (z. B. anhand von Primärliteratur) überprüft werden sollte.

Malignome unter TNF- α -Antagonisten (DMARD-Therapie)

Mehrere Leitlinien geben Empfehlungen, die den Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten und dem Risiko, einen malignen Tumor zu entwickeln, beziehungsweise dem Risiko, dass ein malignes Tumorleiden exazerbiert, thematisieren (ACR 2015, CRA 2012 safety, BSR 2010 antiTNF). Nur 2 Aussagen sind mit hohen Empfehlungsgraden und auf der Grundlage einer von den Leitlinienautoren als qualitativ hochwertig bezeichneten Evidenzlage getroffen worden. 1 Aussage betrifft die Vermeidung von TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen (ACR 2015). Eine weitere Leitlinie stellt fest, dass nach der derzeitigen Datenlage kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Tumorrisiko und der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten festgestellt werden kann, dennoch werden Patienten und behandelnde Ärzte zu erhöhter Aufmerksamkeit aufgerufen. Bei genauerer Betrachtung der in der Leitlinie genannten Evidenzgrundlage für diese Empfehlung lässt sich feststellen, dass zur Stützung dieser Aussage die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 9 RCT verworfen und statt ihrer die Ergebnisse von 5 Beobachtungs- beziehungsweise Registerstudien herangezogen wurden (BSR 2010 antiTNF). Alle übrigen Aussagen zur DMARD-Behandlung, insbesondere mit TNF- α -Antagonisten, bei Patienten mit Tumorerkrankungen werden nicht durch hohe Empfehlungsstärken und / oder hohe Evidenzlevel gestützt und führen daher auch nicht zu (potenziell) DMP-relevanter Einstufung. Es wäre gegebenenfalls sinnvoll, zur Klärung eines Zusammenhangs zwischen einer bDMARD-Behandlung und einer Induktion beziehungsweise Verschlimmerung von malignen Tumorleiden eine Primärdatensichtung durchzuführen.

Übertragbarkeit

Bei der Umsetzung von Empfehlungen zur Verwendung von Methotrexat (MTX) ist zu beachten, dass nur einzelne pharmazeutische Unternehmen eine Zulassung für alle MTX-

Präparationen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis haben. Diese Feststellung ist insofern relevant, da Methotrexat außer als Immunsuppressivum bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen auch als Zytostatikum im Rahmen der Krebstherapie zum Einsatz kommt. Die zur Krebstherapie verwendeten Dosen sind um den Faktor 400 bis 1000 höher als die Dosierungen, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden (5000 mg pro Woche vs. 5 bis 25 mg pro Woche) [30-32,38]. Für Rituximab liegt zur Behandlung der RA nur eine Zulassung für die intravenöse Darreichungsform vor [35].

Der Januskinaseinhibitor Tofacitinib, der als bDMARD bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt wird, ist in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen [39]. Die als relevant beziehungsweise potenziell relevant gekennzeichneten Therapieempfehlungen sind daher im deutschen Versorgungskontext aktuell nicht umsetzbar.

Ergänzungen auf Basis der Stellungnahmen und der Erörterung

Im Folgenden werden Aspekte angesprochen, die in der Leitliniensynopse zwar enthalten sind, aber für die aufgrund niedriger GoR / LoE keine DMP-Relevanz abgeleitet wurde. Die hier aufgeführten Aspekte wurden von den Stellungnehmenden als ergänzungs- oder modifikationsbedürftig bezüglich der DMP-Relevanz eingeschätzt und waren jeweils mit Literaturzitataten belegt. Diese Aspekte sind bei der Beurteilung der DMP-Relevanz aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt, werden jedoch aufgrund der klinischen Relevanz zur weiteren Beurteilung durch den G-BA hier abgebildet.

Sportliche Aktivität / Bewegungsübungen für Patienten mit RA

4 Leitlinien geben Empfehlungen zum Punkt „sportliche Aktivität und Bewegungsübungen“. Als potenziell DMP-relevant konnte jedoch nur eine Empfehlung klassifiziert werden, die die Inhalte und Ziele der Physiotherapie nennt. Alle anderen Empfehlungen zur Thematik sind aufgrund niedriger GoR und / oder niedriger LoE nicht DMP-relevant. 1 Stellungnehmender verweist jedoch auf 9 Studien und Übersichtsarbeiten [40-48], die nahelegen, dass Sport und Bewegungsprogramme Schmerzen und Erschöpfungssyndrome verringern sowie die Funktionalität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen verbessern.

Darreichung und Dosierung von MTX

1 der eingeschlossenen Leitlinien empfiehlt, dass die MTX-Gabe (oral oder parenteral) relativ schnell auf die übliche Maximaldosis von 25 mg pro Woche erhöht werden sollte. 1 Stellungnehmender verweist auf aktuelle Studienergebnisse, die zeigten, dass die Grenzdosis der Bioverfügbarkeit von MTX bei oraler Gabe bei 15 mg pro Woche liegt [49] und somit eine Dosissteigerung oberhalb von 15 mg nur parenteral einen Mehrwert bringt.

Verabreichung TCZ

Weiterhin wird von 1 Leitlinie die intravenöse Verabreichung von TCZ bei Patienten mit RA empfohlen. Stellungnehmende weisen darauf hin, dass TCZ ebenfalls subkutan appliziert

werden könne. Jedoch wurden hierzu keine Literaturquellen von den Stellungnehmenden beigelegt.

Begleiterkrankungen und Multimorbidität

2 Leitlinien empfehlen mit niedrigen GoR und / oder LoE die Durchführung einer routinemäßigen Überprüfung auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose vor Beginn einer TNF- α -Antagonisten-Therapie. Diese Empfehlung wurde als nicht DMP-relevant klassifiziert. 1 Stellungnehmender verweist jedoch darauf, dass TNF- α eine zentrale Rolle bei der Bildung des Granuloms spiele, das die Mykobakterieninfektion in der latenten Phase hält und dadurch eine aktive Tuberkulose verhindert [50].

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR und / oder LoE Empfehlungen zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Diese Empfehlungen wurden als nicht DMP-relevant klassifiziert. 1 Stellungnehmender verweist jedoch darauf, dass kardiovaskuläre Erkrankungen zu den am häufigsten vorkommenden Komorbiditäten gehörten [51-54].

1 Leitlinie empfiehlt mit fehlenden GoR und LoE jährliche Kontrolluntersuchungen, darunter auch augenärztliche Konsultationen. Für diese Empfehlung konnte keine DMP-Relevanz festgestellt werden. 1 Stellungnehmender verweist auf einen hohen Anteil von RA-Patienten (bis zu 25 %) [55], bei denen eine Augenbeteiligung mit Folgen für die Sehfähigkeit [56] vorliege. Weiterhin wird auf die Möglichkeit von Augenkomplikationen (Netzhautschäden, Glaukom) im Zusammenhang mit der Behandlung mit Chloroquin beziehungsweise niedrig dosierten Glukokortikoiden hingewiesen [57,58].

Glukokortikoid-Injektionen

3 Leitlinien empfehlen mit niedrigen GoR und / oder LoE intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen zur schnellen Symptomkontrolle. Diese Empfehlung wurde als nicht DMP-relevant klassifiziert. 1 Stellungnehmender verweist auf 2 Studien [59,60], in denen der positive Kurz- und Langzeiteffekt dieser Therapie gezeigt worden sei. Weiterhin wird festgestellt, dass die Injektion ein fester Bestandteil im Versorgungsalltag sei.

Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität

3 Leitlinien empfehlen, im Rahmen des Monitorings das DAS28-Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität zu verwenden. Dabei handelt es sich um eine DMP-relevante Empfehlung. 1 Stellungnehmender merkt jedoch an, dass von bedeutenden Organisationen (ACR und EULAR) die Anwendung des CDAI-Index oder ein boolescher Ansatz zur Messung der Krankheitsaktivität favorisiert werde [61], auch wenn sie dies in ihren Leitlinien nicht explizit empfehlen.

6 Fazit

Auf Basis der Empfehlungsgrade oder alternativ der Evidenzgraduierungen der extrahierten Empfehlungen aus aktuellen evidenzbasierten Leitlinien konnten für ein DMP Rheumatoide Arthritis, mit Ausnahme des Versorgungsaspektes Rehabilitation, relevante und potenziell relevante Empfehlungen zu allen präspezifizierten Versorgungsaspekten identifiziert werden.

Die identifizierten Empfehlungen zur Diagnostik beziehen sich auf die körperliche Untersuchung beziehungsweise die Bestimmung von allgemeinen und spezifischen Entzündungsparametern aus dem Blut.

Zur Planung der individuellen Therapiestrategie wird eine Treat-to-Target-Therapie genannt. Als Therapieziele wurde die Remission und / oder die Minimierung der Krankheitsaktivität genannt.

Im Abschnitt „Nichtmedikamentöse Verfahren und allgemeine Maßnahmen“ konnten Empfehlungen zur Ausgestaltung der Physiotherapie, zur Ergotherapie, Ernährung sowie zum Einsatz von Orthesen identifiziert werden.

Bei der medikamentösen Therapie wurden zu den folgenden Teilbereichen Empfehlungen identifiziert:

- medikamentenübergreifende Empfehlungen zur Überprüfung der Therapieziele Remission und Minderung der Krankheitsaktivität sowie zum regelmäßigen Monitoring der medikamentösen Therapie
- Empfehlungen zu krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARD). Dargestellt sind Empfehlungen zur Verwendung von konventionellen DMARD (csDMARD) und sogenannten Biologika (bDMARD). Die Empfehlungen beziehen sich auf die Auswahl geeigneter Medikamente und Medikamentenkombinationen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer, der Symptomatik, von vorangegangenen Therapieversuchen, vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Durchführung und das Monitoring der DMARD-Therapie.
- Empfehlungen für Patienten mit rheumatoider Arthritis und spezifischen Krankheitskonstellationen oder Komorbiditäten
- Empfehlungen zur symptomatischen und antientzündlichen Therapie mit Glukokortikoiden, nicht steroidalen Antirheumatika, COX-2-Hemmern und Analgetika sowie zur Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln

Die identifizierten Empfehlungen zum Monitoring der Krankheitsaktivität beziehen sich auf das zu verwendende Messinstrumentarium und die zeitlichen Intervalle.

Des Weiteren wurden zum Themenaspekt Kooperation der Versorgungssektoren Empfehlungen zur Zusammensetzung eines multidisziplinären Teams und dem pflegerischen Management der rheumatoiden Arthritis identifiziert.

Die Empfehlungen zu Schulungen der Versicherten beziehen sich auf Schulungsinhalte und deren Ausgestaltung.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat mit Schreiben vom 21.08.2014 das IQWiG mit einer systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.01.2015 wurde am 16.01.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.02.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 06.05.2015) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 01.10.2015, wurde am 09.10.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 14.12.2015 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentar“ und „Einordnung des Arbeitsergebnisses“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen beziehungsweise Ergänzungen ergeben:

- Im Kapitel 1 Hintergrund, Abschnitt „Betreffendes Krankheitsbild“;

- wurde folgende Passage gestrichen: „Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter [...] – die juvenile idiopathische Arthritis (JIA)“. Ergänzt wurde: „Die rheumatoide Arthritis tritt im Erwachsenenalter auf, [...]“. Zudem wurde das Krankheitsbild für die JIA separat am Ende des Abschnitts beschrieben,
- wurden die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 detailliert beschrieben (siehe Tabelle 1). Die Tabelle mit den Klassifikationskriterien von 1987 wurde gelöscht. Der Text wurde dementsprechend angepasst.
- Im Kapitel 4 „Methoden“:
 - wurde im Abschnitt 4.1.1 „Population“ die Population differenzierter beschrieben und die Passage zu JIA gestrichen,
 - wurde im Abschnitt 4.1.7 das Einschlusskriterium E1 auf Leitlinien für Patienten mit RA beschränkt,
 - Abschnitt 4.4 „Methoden für die Synthese der Empfehlungen“
 - wurde der Satz „Finden sich in den Leitlinien Empfehlungen zu weiteren relevanten Versorgungsaspekten, werden diese ebenfalls extrahiert“ ergänzt,
 - wurde der Satz „Keine DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn für die Mehrheit (> 50 %) der Empfehlungen [...]“, folgendermaßen angepasst: „[...] festgestellt, wenn für mindestens die Hälfte (≥ 50 %) der Empfehlungen [...]“.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan auch redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0 hat sich folgende Ergänzung ergeben:

- Im Abschnitt A2.1.4 „Methoden für die Synthese der Empfehlungen“:
 - ist die Überschrift des Abschnitts angepasst worden: „Methoden für die“ wurde gestrichen,
 - wurde folgender Satz ergänzt: „Werden zu den Empfehlungen formal eindeutig gekennzeichnete Zusatzinformationen (z. B. in Form von Clinical Practice Points) gegeben, wurden diese ebenfalls extrahiert und in der Synthese gegebenenfalls ergänzend dargestellt.“

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht auch redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen:

In Abschnitt A2.2 wird dargestellt, in welchen Punkten eine Spezifizierung der methodischen Vorgehensweise erfolgte.

In Kapitel 3 „Methoden“ erfolgten die textliche Ergänzung „Letzterer wird im Weiteren als uneinheitlicher GoR oder alternativ uneinheitlicher LoE bezeichnet.“ und redaktionelle Anpassungen.

Über die Nachrecherche wurden 1 aktualisierte Leitlinie des American College of Rheumatology und 1 neue Leitlinie identifiziert. Sie wurden nach Prüfung der Einschlusskriterien eingeschlossen. Dabei handelt es sich um folgende Leitlinien:

- „2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis“ aus dem Jahr 2015 des American College of Rheumatology (ACR 2015)
- „EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis“ aus dem Jahr 2014 der European League Against Rheumatism (EULAR 2014)

Im Rahmen der Anhörung wurde 1 weitere Leitlinie eingeschlossen:

„Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus“ (DGRh 2012)

Aufgrund des Einschlusses der zusätzlich identifizierten Leitlinien ergaben sich im Abschlussbericht Anpassungen in den Kapiteln und Abschnitten 4, 5, 6, A3.1, A3.2, A3.3, A3.4, A3.4.3, A3.4.4, A3.4.6, A3.4.7, A4.1, A6, A9, B1.

Im Kapitel „Hintergrund“ und in Abschnitt 4.4.1 erfolgte eine Textergänzung zu den Klassifikationskriterien des ACR von 1987.

In Abschnitt 4.4.4.1 „Bewegungstherapie / sportliche Aktivität“ wurde die Empfehlung differenzierter dargestellt. Es erfolgte diesbezüglich ebenso eine Anpassung des Fazittextes.

Die Empfehlung der Leitlinie CRA 2012 bio zur Behandlung mit TNF- α -Antagonisten bei unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie wurde in Abschnitt 4.4.4.2.2.3 konkretisiert.

In der gesamten Synthese wurde die Fußnote zur Zulassung von MTX und zu dessen Darreichungsformen angepasst.

Die Empfehlung zur Kombination von MTX und Leflunomid wurde differenzierter dargestellt (Kombinationstherapie mehrerer csDMARD [siehe Abschnitt A3.4.4.2.2.1]).

In Abschnitt A3.4.4.2.2 wurde die Fußnote hinsichtlich der Zulassung von Kombinations-therapien aus csDMARD und bDMARD differenzierter dargestellt.

Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht auch redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0

Im Vergleich zur Version 1.0 wurden nur redaktionelle Änderungen vorgenommen.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Die Population stellen Patienten mit rheumatoider Arthritis dar.

Die RA ist eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung. Sie manifestiert sich im Erwachsenenalter durch symmetrische Arthritiden, die mit chronischen Schmerzen, schweren Organmanifestationen und Funktionseinschränkungen einhergehen und zu reduzierter Lebenserwartung führen kann [5].

A2.1.1.2 Versorgungsaspekte

Es werden spezifisch für die rheumatoide Arthritis entwickelte Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu mindestens einem der folgenden Versorgungsaspekte beinhalten:

- Diagnostik
- Therapieziele
- therapeutische Maßnahmen
 - nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen
 - medikamentöse Therapie
 - interventionelle Therapie
- Monitoring
- Rehabilitation
- Kooperation der Versorgungssektoren
- Schulungen der Versicherten

A2.1.1.3 Übertragbarkeit

Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Die Untersuchung bezieht sich daher auf Leitlinien aus Industrienationen, da davon ausgegangen wurde, dass Empfehlungen aus den Leitlinien dieser Nationen am ehesten im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind. Zur Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wird die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt [62]. Der WHO-Bericht bildet insgesamt 5 Strata unter Berücksichtigung des Entwicklungsstandes eines Landes, der Mortalität sowie der Weltregion (Kapitel A10). Da Länder innerhalb eines Stratum am ehesten vergleichbar sind und Deutschland dem Stratum A zugeordnet ist, wurde zur Operationalisierung der Übertragbarkeit das Stratum A

des WHO-Berichts angewandt. Leitlinien dieses Stratumts beziehungsweise deren Organisationen im Gesundheitswesen wurden für den Bericht berücksichtigt.

A2.1.1.4 Empfehlungskennzeichnung

In den Bericht werden ausschließlich Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen formal eindeutig als Empfehlung gekennzeichnet sind.

Die formale Darstellung der Empfehlungen in Leitlinien wird unterschiedlich umgesetzt. Empfehlungen können beispielsweise durch Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften oder Absätze vom Fließtext abgehoben werden. Ebenso ist es möglich, dass die Empfehlungen durch unterschiedliche Formatierungen (z. B. Kursivschrift oder Fettdruck) gekennzeichnet sind.

A2.1.1.5 Publikationszeitraum

Da die Gültigkeit von evidenzbasierten Leitlinien circa 5 Jahre beträgt [63,64], werden ausschließlich Leitlinien mit einem Publikationsdatum ab Januar 2009 eingeschlossen.

A2.1.1.6 Evidenzbasierung

Zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsstandard werden evidenzbasierte Leitlinien herangezogen. Unter evidenzbasierten Leitlinien werden im vorliegenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (LoE und / oder GoR) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (modifiziert nach AGREE [65]). Eine indirekte Literaturverknüpfung mit einer Empfehlung liegt dann vor, wenn im Hintergrundtext zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur angegeben ist, diese sich aber der jeweiligen Empfehlung nicht eindeutig zuordnen lässt.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen [66]. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen [67].

A2.1.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Leitliniensynopse.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Die Leitlinie wurde spezifisch für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1).
E2	Die Leitlinie behandelt mindestens einen der folgenden Versorgungsaspekte (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostik ▪ Therapieziele ▪ therapeutische Maßnahmen ▪ Monitoring ▪ Rehabilitation ▪ Kooperation der Versorgungssektoren ▪ Schulungen der Versicherten
E3	Die Leitlinie gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation (siehe auch Abschnitt A2.1.1.3).
E4	Die Empfehlungen sind aufgrund einer formalen Kennzeichnung eindeutig zu identifizieren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4).
E5	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
E6	Es handelt sich um den Publikationstyp Leitlinie.
E7	Die Publikation erfolgte ab Januar 2009 (siehe auch Abschnitt A2.1.1.5).
E8	Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten).
E9	Es handelt sich um eine Vollpublikation ^a der Leitlinie.
E10	Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6).
Ausschlusskriterium	
A1	Es handelt sich um eine Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformationen.
a: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.	

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Leitlinienrecherche

Die systematische Recherche nach themenspezifischen Leitlinien erfolgt im Internet

- in Leitliniendatenbanken,
- bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern,
- bei fachspezifischen Leitlinienanbietern.

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien

Zusätzlich zur Suche bei Leitlinienanbietern im Internet sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung themenspezifischer Leitlinien herangezogen werden:

- gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

A2.1.2.3 Selektion relevanter Leitlinien

Das Titel- und Abstractscreening bei Leitlinienanbietern im Internet wird von einem Reviewer durchgeführt; ein zweiter Reviewer überprüft das Screeningergebnis. Die daraus resultierenden potenziell relevanten Leitlinien werden anschließend im Volltext von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet.

Die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht gegebenenfalls eingereichten Informationen werden von einem Reviewer gesichtet. Sofern darin Leitlinien enthalten sind, bewertet er diese hinsichtlich ihrer Relevanz; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.3 Methodische Qualität der Leitlinien

A2.1.3.1 AGREE-II-Bewertung

Die strukturierte methodische Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien erfolgt mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments [68]. Es wurde von einem Netzwerk von Forschern und Gesundheitspolitikern entwickelt und validiert und ist international am weitesten verbreitet. Das AGREE-II-Instrument dient der Einschätzung der methodischen Qualität von Leitlinien. Es ist auf Leitlinien zu allen Krankheitsbildern anwendbar.

Insgesamt enthält das Instrument 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben:

- Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck (Scope and Purpose)
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (Stakeholder Involvement)
- Domäne 3: Genauigkeit der Leitlinienentwicklung (Rigour of Development)
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung (Clarity and Presentation)
- Domäne 5: Anwendbarkeit (Applicability)
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit (Editorial Independence)

Jedes Beurteilungskriterium innerhalb der einzelnen Domänen wird auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Die Skala gibt an, inwieweit ein Kriterium in der zu bewertenden Leitlinie erfüllt ist.

Jede Leitlinienbewertung wird von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei stark unterschiedlichen Einschätzungen (mehr als 2 Punkte auf der 7-Punkte-Skala) werden die Fragen diskutiert und so weit konsentiert, dass die Reviewer in ihren abschließenden Bewertungen höchstens 2 Punkte voneinander abweichen.

Die 6 AGREE-II-Domänen sind voneinander unabhängig. Zur besseren Vergleichbarkeit der Domänen sowie der Leitlinien untereinander erfolgt, wie im Instrument vorgegeben, eine Standardisierung durch die Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahl als Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne (standardisierter Domänenwert) in Prozent:

$$\text{standardisierter Domänenwert} = \frac{\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}{\text{maximale Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}$$

Die standardisierten Domänenwerte können einen Wert zwischen 0 % und 100 % erreichen. Werte nahe 0 % können als niedrige und Werte nahe 100 % als hohe methodische Qualität angesehen werden.

Abschließend erfolgt durch die beiden Reviewer entsprechend dem AGREE-II-Instrument eine Bewertung der Gesamtqualität der Leitlinien unter Beachtung der vorab berechneten standardisierten Domänenwerte auf einer 7-Punkte-Skala. Dargestellt wird der Mittelwert der beiden Bewertungen.

Um zu verdeutlichen, wie die Qualität der Leitlinien in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbewertung zueinander einzuordnen ist, wird innerhalb einer Domäne und für die Gesamtbewertung für jede Leitlinie zusätzlich ein Rang vergeben. Hierfür werden die standardisierten Domänenwerte beziehungsweise die Mittelwerte der Gesamtbewertungen der einzelnen Leitlinien der Größe nach sortiert und nummeriert, wobei der niedrigste Domänenwert beziehungsweise Mittelwert den Rang 1 bekommt. Bei gleichen Domänenwerten beziehungsweise Mittelwerten werden mittlere Ränge vergeben. Der niedrigste und der höchste Domänenwert beziehungsweise Mittelwert und Rang werden gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung sind kein Kriterium für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung. Mithilfe des AGREE-II-Instruments soll transparent dargestellt werden, ob und in welchen Domänen des Instruments die eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien besondere methodische Stärken oder Schwächen aufweisen.

A2.1.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten

Im Bericht wird dargestellt, ob in den eingeschlossenen Leitlinien oder in einem Methodenreport zur Leitlinie der Umgang mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten von den Leitlinienautoren angesprochen wurde.

A2.1.4 Synthese der Empfehlungen

Für die Synthese werden die von den Leitlinienautoren formal gekennzeichneten Empfehlungen zu den in Abschnitt A2.1.1.2 genannten Versorgungsaspekten in Tabellen extrahiert. Finden sich in den Leitlinien Empfehlungen zu weiteren relevanten Versorgungsaspekten, werden diese ebenfalls extrahiert. Für jede extrahierte Empfehlung werden der dazugehörige GoR und LoE dargestellt, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Leitlinienreport dokumentiert sind und der Empfehlung eindeutig zugeordnet werden können. Ebenso wird dokumentiert, wenn in den Leitlinien GoR, LoE oder Literatur angegeben sind, diese aber nicht eindeutig einer Empfehlung zugeordnet werden können.

Ergänzend zu den Empfehlungen werden die jeweiligen Definitionen des Erkrankungsbildes aus den eingeschlossenen Leitlinien extrahiert.

Anschließend erfolgt in einer strukturierten Informationssynthese eine inhaltliche Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen und der Definitionen des Erkrankungsbildes. Empfehlungen, die für ein DMP Rheumatoide Arthritis relevant sind, werden besonders gekennzeichnet. Bei der Feststellung der DMP-Relevanz wird berücksichtigt, dass in den Anforderungen an die DMP vorwiegend Eckpunkte für die Diagnose und Therapie einer Erkrankung festgelegt werden, während Leitlinien oftmals einen deutlich höheren Detaillierungsgrad aufweisen. In der Leitliniensynapse wird daher regelhaft auf die Leitlinienempfehlungen hingewiesen, die aufgrund ihres hohen Detaillierungsgrads nicht für die Feststellung einer DMP-Relevanz herangezogen werden.

Zur Feststellung der Relevanz der Empfehlung für ein DMP wird der GoR herangezogen. Wird zur Empfehlung nur ein LoE angegeben, wird dieser alternativ zur Feststellung der DMP-Relevanz verwendet. Dabei werden Empfehlungen mit hohem und niedrigem GoR oder alternativ hohem und niedrigem LoE unterschieden. Ein hoher GoR liegt dann vor, wenn er der Empfehlungsstärke A (hoch) aus dem Verfahren der Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) entspricht [69]. Alle anderen von den Leitlinienautoren zugewiesene GoR werden der Kategorie niedriger GoR zugeordnet. Ein von den Leitlinienautoren zugewiesener LoE wird als hoch eingestuft, wenn der LoE mindestens auf einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) beruht. Dies entspricht den Evidenzstufen Ia und Ib der vom G-BA verwendeten Evidenzklassifizierung [70]. Alle weiteren von den Leitlinienautoren zugewiesenen LoE werden der Kategorie niedriger LoE zugeordnet.

Keine Aussage zur DMP-Relevanz kann gemacht werden, wenn zu einem Themenaspekt für die Mehrheit (> 50 %) der Empfehlungen kein GoR und LoE angegeben ist oder sich diese nicht eindeutig den Empfehlungen zuordnen lassen. In allen anderen Fällen werden anhand der folgenden Kriterien Aussagen zur DMP-Relevanz gemacht:

Inhaltlich konsistente und mehrheitlich (> 50 %) mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE versehene Empfehlungen verschiedener Leitlinien zu einem Themenaspekt werden als DMP-relevant gekennzeichnet.

Eine potenzielle DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn diese in verschiedenen Leitlinien inhaltlich konsistent, aber nur teilweise ($\leq 50\%$) mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE hinterlegt sind. Dies gilt auch bei Empfehlungen zu Aspekten, die nur in einer Leitlinie dargelegt und mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE versehen sind.

Keine DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn für mindestens die Hälfte ($\geq 50\%$) der Empfehlungen ein GoR oder alternativ ein LoE angegeben ist, aber kein hoher GoR oder alternativ LoE vergeben wurde.

Eine weitere Überprüfung der DMP-Relevanz wird vorgeschlagen, wenn von verschiedenen Leitlinien inhaltlich inkonsistente Empfehlungen zu einem Themenaspekt gegeben werden, die mindestens zu 50 % mit einem GoR oder alternativ mit einem LoE versehen sind und von denen mindestens einer Empfehlung ein hoher GoR oder alternativ LoE zugewiesen wurde.

Bei allen DMP-relevanten und potenziell DMP-relevanten Empfehlungen wird geprüft, ob dazu anderslautende IQWiG-Berichte existieren. Für diese Prüfung werden nur diejenigen IQWiG-Berichte herangezogen, deren finale Version ab Januar 2009 veröffentlicht wurde. Entsprechende IQWiG-Berichte werden dann bei der abschließenden Feststellung der DMP-Relevanz berücksichtigt.

Bei DMP-relevanten und potenziell DMP-relevanten Empfehlungen zu Medikamenten werden zudem die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland sowie der Zulassungsstatus überprüft. Bei Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen zu Medikamenten und dem deutschen Zulassungsstatus sowie der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit werden diese abschließend in der Synthese dargestellt.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Formal eindeutig gekennzeichnete Zusatzinformationen zu den Empfehlungen (z. B. in Form von Clinical Practice Points) wurden ebenfalls extrahiert und in der Synthese gegebenenfalls ergänzend dargestellt. Außerdem wurden bei der inhaltlichen Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen und der Definitionen des Erkrankungsbildes Einzelempfehlungen zu

übergreifenden Themenaspekten gemeinsam dargestellt und hinsichtlich der DMP-Relevanz bewertet, sofern dies inhaltlich sachgerecht möglich war.

Die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland sowie der Zulassungsstatus wurden für die als DMP-relevant eingestuften Leitlinienempfehlungen zu im Bericht genannten Medikamenten überprüft. Bei Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen zu Medikamenten und dem deutschen Zulassungsstatus sowie der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit wurden diese in Fußnoten dargestellt.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Änderungen der Methoden durchgeführt.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A3.1.1 Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken und bei Leitlinienanbietern

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Recherche nach themenspezifischen Leitlinien im Internet und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Leitlinieneinschluss. Die Liste aller durchsuchten Datenbanken beziehungsweise -anbieter befindet sich im Abschnitt A7.2. Nach Prüfung der Kriterien für den Leitlinieneinschluss konnten 18 für den Bericht relevante Leitlinien identifiziert werden.

Die Internetrecherche nach Leitlinien auf 100 Websites wurde im November 2014 durchgeführt. Eine Nachrecherche erfolgte im Oktober und November 2015.

Im Abschnitt A6.2 findet sich eine Liste der im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Dokumente unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes.

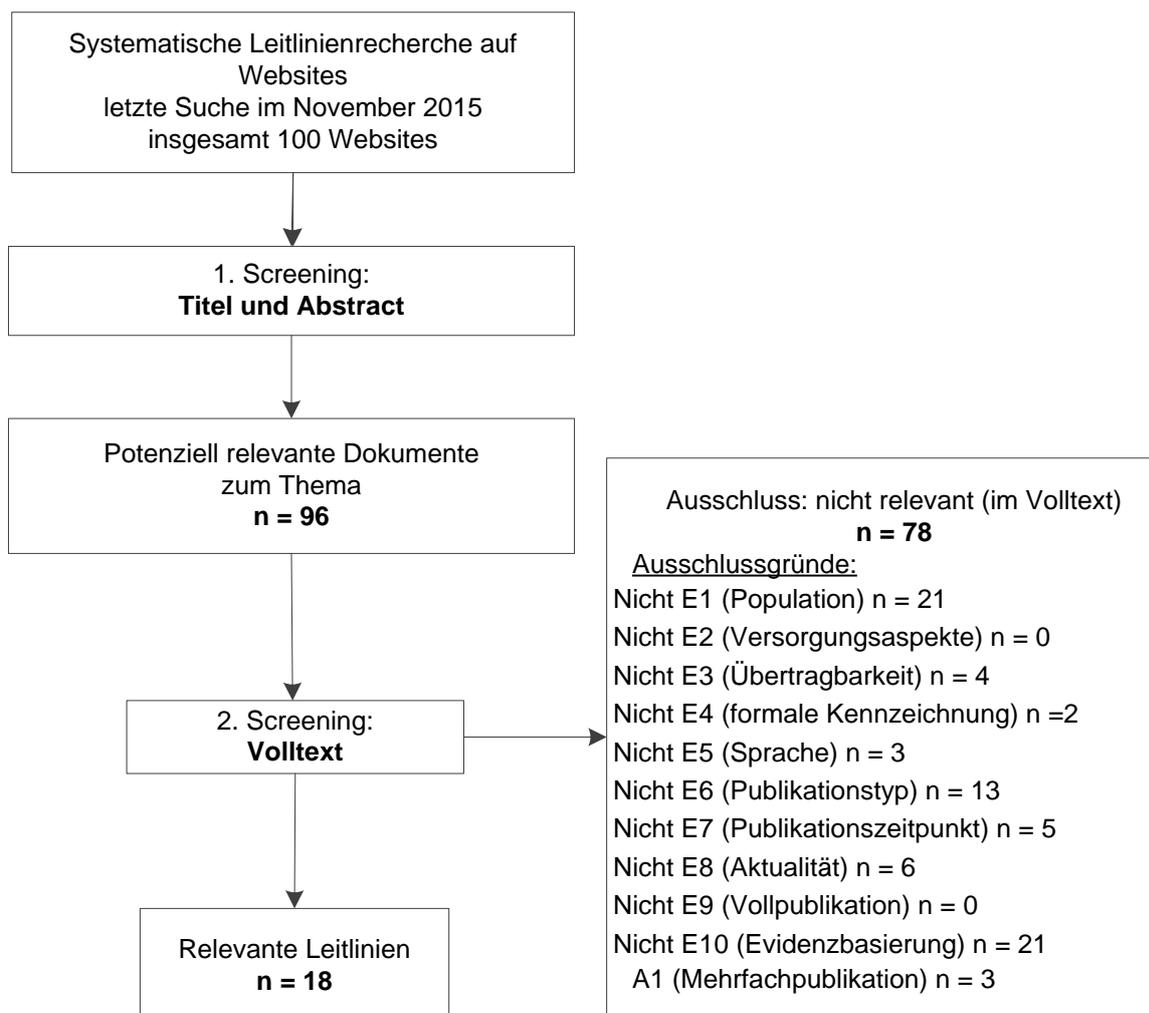


Abbildung 1: Ergebnis der Leitlinienrecherche und des Leitlinienscreenings

A3.1.2 Weitere Leitlinien

A3.1.2.1 Zusätzliche Informationen zu relevanten Leitlinien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 3 Leitlinien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 5. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Bewertung eingeflossen.

Tabelle 5: Übersicht zu Autorenanfragen

Leitlinie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
BSR 2011 RTX	verwendete GoR/LoE-Klassifizierung der Leitlinie	ja	Klassifizierungsschema
BSR 2010 antiTNF	verwendete GoR/LoE-Klassifizierung der Leitlinie	ja	Klassifizierungsschema
BSR 2010 bio	verwendete GoR/LoE-Klassifizierung der Leitlinie	ja	Klassifizierungsschema

A3.1.2.2 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Leitlinien genannt.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden 4 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Bewertung relevante Leitlinien genannt. Von diesen Leitlinien wurden 2 eingeschlossen:

- „Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus“ (DGRh 2012) [21]
- “EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis” (EULAR 2014) [22]

Die 3. Leitlinie wurde nach Prüfung des Einschlusskriteriums E10 unter „nicht evidenzbasiert“ ausgeschlossen:

- “Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis” [71]

Die 4. Leitlinie wurde nach Prüfung des Einschlusskriteriums A1 (deutsche Version) beziehungsweise E1 (englische Version) ausgeschlossen, da die juvenile idiopathische Arthritis nicht Inhalt des Auftrags des G-BA war:

- „Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ [72]

A3.1.3 Resultierender Leitlinienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 18 relevante Leitlinien identifiziert werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien

Abkürzung	Titel	Herausgeber	Land	Dokumente
ACR 2015	2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis	American College of Rheumatology (ACR)	US	Leitlinie [14] methodische Begleitdokumente [73-79]
BSR 2013 TCZ	The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	GB	Leitlinie [15] methodisches Begleitdokument [80]
BSR 2011 RTX	BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	GB	Leitlinie [16] methodisches Begleitdokument [81] (nur Version von 2007 verfügbar)
BSR 2010 antiTNF	BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	GB	Leitlinie [17] methodisches Begleitdokument [81] (nur Version von 2007 verfügbar)
BSR 2010 bio	BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy	British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	GB	Leitlinie [18] methodisches Begleitdokument [81] (nur Version von 2007 verfügbar)
CRA 2012 bio	Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs	Canadian Rheumatology Association (CRA)	CA	Leitlinie [19] methodisches Begleitdokument [82]
CRA 2012 safety	Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety	Canadian Rheumatology Association (CRA)	CA	Leitlinie [20] methodisches Begleitdokument [82]
DGRh 2012	Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	DE	Leitlinie [21] methodische Begleitdokumente [83-85]
DGRh 2011	Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	DE	Leitlinie [10] methodisches Begleitdokument [86]
EULAR 2014	EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis	European League Against Rheumatism (EULAR)	EU	Leitlinie [22] methodische Begleitdokumente [87-90]

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

Abkürzung	Titel	Herausgeber	Land	Dokumente
EULAR 2013 bio	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update	European League Against Rheumatism (EULAR)	EU	Leitlinie [23] methodische Begleitdokumente [91-95]
EULAR 2013 imaging	EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis	European League Against Rheumatism (EULAR)	EU	Leitlinie [24] methodische Begleitdokumente [96,97]
EULAR 2011 nurse	EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis	European League Against Rheumatism (EULAR)	EU	Leitlinie [25] methodische Begleitdokumente [98-101]
EULAR 2009 CVR	EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis	European League Against Rheumatism (EULAR)	EU	Leitlinie [26] methodische Begleitdokumente [102,103]
NCCCC 2009	Rheumatoid Arthritis – National clinical guideline for management and treatment in adults	National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCCC), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	GB	Leitlinie [27] methodische Begleitdokumente [104,105]
RACGP 2009	Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	AU	Leitlinie [28] methodisches Begleitdokument [106]
SIGN 2011	123: Management of early rheumatoid arthritis – A national clinical guideline	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GB	Leitlinie [7] methodisches Begleitdokument [107]
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force	International task force of rheumatologists	INT	Leitlinie [29] methodisches Begleitdokument [108]

A3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien

In der folgenden Tabelle werden die eingeschlossenen Leitlinien charakterisiert.

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
ACR 2015	<p>Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Anwendungsbereich: Therapie mit traditionellen und biologischen DMARD, Tofacitinib und Glukokortikoiden</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ärzte ▪ Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 81/82 Empfehlungen angegeben ▫ bei 1/82 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 47/82 Empfehlungen angegeben ▫ bei 35/82 Empfehlungen n. a. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 48/82 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 34/82 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suchstrategie ▪ Flowchart Literaturrecherche ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzbericht ▪ Interessenkonflikte ▪ allgemeiner Methodenreport ▪ Projektplan ▪ Statements zu nicht berücksichtigten Empfehlungen
BSR 2013 TCZ	<p>Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfüllung der ACR-Klassifikationskriterien von 1987 ▪ Erfüllung der ACR/EULAR-Klassifikation von 2010 <p><u>ausgeschlossen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder ▪ Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen ▪ subkutane Anwendung von TCZ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Ärzte ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: kurze Angaben ▪ GoR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 17/19 Empfehlungen angegeben ▫ bei 2/19 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 17/19 Empfehlungen angegeben ▫ bei 2/19 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzgraduierung

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
(Forts.) BSR 2013 TCZ	Anwendungsbereich: Therapie mit TCZ		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 1/19 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 3/19 Empfehlungen n. a. ▫ bei 15/19 Empfehlungen n. z. 	
BSR 2011 RTX	Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis <u>ausgeschlossen:</u> Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen Anwendungsbereich: Therapie mit Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Ärzte ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: keine Angaben ▪ GoR: bei 14/14 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 14/14 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: bei 14/14 Empfehlungen direkt zuordenbar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzgraduierung^a
BSR 2010 antiTNF	Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis <u>ausgeschlossen:</u> Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen Anwendungsbereich: Therapie mit anti-TNF	Ärzte und nicht ärztliche Gesundheitsberufe in GB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: keine Angaben ▪ GoR: bei 41/41 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 41/41 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 7/41 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 34/41 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzgraduierung^a
BSR 2010 bio	Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis <u>ausgeschlossen:</u> Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen Anwendungsbereich: Therapie mit Biologika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ärzte und nicht ärztliche Gesundheitsberufe ▪ Personen, die die optimale Nutzung der NHS Ressourcen gewährleisten ▪ Organisationen / Verbände im Gesundheitswesen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: keine Angaben ▪ GoR: bei 3/3 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 3/3 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: bei 3/3 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzgraduierung^a

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
CRA 2012 bio	<p>Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfüllung der ACR-Klassifikationskriterien von 1987 ▪ Erfüllung der ACR/EULAR-Klassifikation von 2010 ▪ Patienten mit früher chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung und Verdacht auf RA <p>Anwendungsbereich: Therapie mit traditionellen und biologischen DMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Ärzte ▪ Patienten ▪ Interessengruppen ▪ Entscheidungsträger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: bei 40/40 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 40/40 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 18/40 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 22/40 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suchstrategie ▪ Abkürzungsverzeichnis ▪ Evidenztabellen
CRA 2012 safety	<p>Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfüllung der ACR-Klassifikationskriterien von 1987 ▪ Erfüllung der ACR/EULAR-Klassifikation von 2010 ▪ Patienten mit früher chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung und Verdacht auf RA ▪ Patienten mit anderen rheumatologischen / nicht rheumatologischen Beschwerden <p>Anwendungsbereich: Therapie mit traditionellen und biologischen DMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Ärzte ▪ Patienten ▪ Interessengruppen ▪ Entscheidungsträger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: bei 23/23 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 23/23 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 19/23 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 4/23 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suchstrategie ▪ Abkürzungsverzeichnis ▪ Evidenztabellen

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
DGRh 2012	Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis Anwendungsbereich: Therapie mit DMARD und Glukokortikoiden	Rheumatologen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: kurze Angaben ▪ GdZ^b: bei 15/15 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 12/15 Empfehlungen angegeben ▫ bei 3/15 Empfehlungen n. a. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 13/15 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 2/15 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifischer Leitlinienreport ▪ Interessenkonflikte ▪ Literaturrecherche
DGRh 2011	Zielpopulation: Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Diagnose ≤ 2 Jahre) Anwendungsbereich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostik ▪ Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orthopäden ▪ Rheumatologen ▪ Ärzte ▪ Organisationen / Verbände im Gesundheitswesen ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe ▪ Kostenträger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: bei 28/28 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: k. A. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 14/28 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 11/28 Empfehlungen n. z. ▫ bei 3/28 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifischer Leitlinienreport ▪ Patientenversion ▪ Interessenkonflikte ▪ Therapieüberwachungsbögen ▪ Kurzfassung
EULAR 2014	Zielpopulation: Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen Anwendungsbereich: Patientenschulung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Patienten ▪ politische Entscheidungsträger ▪ Patientenvertreter ▪ Organisationen / Verbände im Gesundheitswesen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 8/10 Empfehlungen angegeben ▫ bei 2/10 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 8/10 Empfehlungen angegeben ▫ bei 2/10 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Literaturrecherche ▪ eingeschlossene Studien ▪ Evidenz- und Empfehlungsgraduierung

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
(Forts.) EULAR 2014			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 8/10 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 2/10 Empfehlungen n. a. 	
EULAR 2013 bio	<p>Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Anwendungsbereich: Therapie mit synthetischen und biologischen DMARD</p>	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ SoR^c: bei 17/17 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 14/17 Empfehlungen angegeben ▫ bei 3/17 Empfehlungen n. a. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 16/17 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 1/17 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Empfehlungen der Leitlinienversion von 2010 ▪ Kurzfassung ▪ Evidenzgraduierung
EULAR 2013 imaging	<p>Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Anwendungsbereich: Klinische Versorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung von bildgebenden Verfahren 	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: kurze Angaben ▪ SoR^c: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 7/10 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 3/10 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Fragestellungen ▪ Suchstrategie ▪ eingeschlossene Studien ▪ Evidenzgraduierung ▪ allgemeines Methodenpapier
EULAR 2011 nurse	<p>Zielpopulation: Patienten mit chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung</p> <p>Anwendungsbereich: Rolle und Aufgaben der Pflegekräfte bei der Therapie von Patienten mit chronischer inflammatorischer Arthritis</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe ▪ Patienten ▪ politische Entscheidungsträger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: keine Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: kurze Angaben ▪ SoR^c: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 10/10 Empfehlungen direkt zuordenbar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suchstrategie ▪ Flowchart Literaturrecherche ▪ Evidenz- und Empfehlungsgraduierung ▪ eingeschlossene Studien

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
EULAR 2009 CVR	Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew oder Psoriasis-Arthritis Anwendungsbereich: kardiovaskuläres Risikomanagement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Leistungserbringer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: kurze Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: kurze Angaben ▪ GoR: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ LoE: bei 10/10 Empfehlungen angegeben ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 7/10 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 3/10 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suchstrategie ▪ Evidenz- und Empfehlungsgraduierung
NCCCC 2009	Zielpopulation: Erwachsene mit rheumatoider Arthritis <u>ausgeschlossen:</u> Patienten mit anderer chronisch inflammatorischer Polyarthritits Anwendungsbereich: Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fachleute im Gesundheitswesen ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe ▪ Patienten ▪ Selbsthilfegruppen ▪ Leistungserbringer ▪ Kostenträger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: k. A. ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 3/46 Empfehlungen angegeben, ▫ bei 7/46 Empfehlungen n. a., ▫ bei 36/46 Empfehlungen n. z. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 4/46 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 42/46 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Fragestellungen und Literaturrecherche ▪ Anwendungsbereich ▪ gesundheitsökonomische Analysen ▪ Interessenkonflikte ▪ Kurzfassung ▪ Evidenztabelle
RACGP 2009	Zielpopulation: Jugendliche und Erwachsene (> 16 Jahre) mit früher rheumatoider Arthritis (Diagnose ≤ 2 Jahre) Anwendungsbereich: Primärversorgung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose der frühen RA ▪ Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeinmediziner ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe ▪ Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 101/115 Empfehlungen angegeben, ▫ bei 14/115 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Literaturrecherche und Evidenztabelle ▪ Algorithmus

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinie	Zielpopulation und Anwendungsbereich	Adressaten	Methodik	Begleitdokumente
(Forts.) RACGP 2009			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 7/115 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 108/115 Empfehlungen n. z. 	
SIGN 2011	<p>Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Anwendungsbereich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose der frühen RA ▪ Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Allgemeinmediziner ▪ nicht ärztliche Gesundheitsberufe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 31/32 Empfehlungen angegeben, ▫ bei 1/32 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 6/32 Empfehlungen angegeben, ▫ bei 10/32 Empfehlungen n. a., ▫ bei 16/32 Empfehlungen n. z. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 11/32 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 5/32 Empfehlungen n. a., ▫ bei 16/32 Empfehlungen n. z. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurzfassung ▪ Suchstrategie ▪ allgemeines Methodenpapier
T2T 2010	<p>Zielpopulation: Patienten mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Anwendungsbereich: Klinische Versorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rheumatologen ▪ Patienten ▪ Interessengruppen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbewertung: umfangreiche Angaben ▪ Formulierung der Empfehlungen: umfangreiche Angaben ▪ GoR: bei 10/14 Empfehlungen angegeben <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 4/14 Empfehlungen n. a. ▪ LoE: bei 10/14 Empfehlungen angegeben <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 4/14 Empfehlungen n. a. ▪ Literatur: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei 9/14 Empfehlungen direkt zuordenbar ▫ bei 5/14 Empfehlungen n. a. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidenzbericht

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Leitlinien (Fortsetzung)

a: Das verfügbare Dokument zur Evidenzgraduierung ist von 2003.
b: GdZ = mittlerer Grad der Zustimmung. Bewertung durch die LL-Ersteller für jede Empfehlung von 1 bis 10 (1: sehr niedrige Zustimmung; 10: sehr hohe Zustimmung)
c: SoR = „level of agreement“ Bewertung durch die LL-Ersteller für jede Empfehlung auf einer Skala von 0 bis 10 (0: keine Zustimmung; 10: volle Zustimmung)
ACR: American College of Rheumatology; csDMARD: konventionelle synthetische DMARD; DMARD: Disease modifying antirheumatic Drugs;
EULAR: European League Against Rheumatism; GB: Großbritannien; GdZ: mittlerer Grad der Zustimmung; GoR: Grade of Recommendation; k. A.: keine Angabe; LL: Leitlinie; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NHS: National Health Service; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoide Arthritis; RCP: Royal College of Physicians; SoR: Strength of Recommendation; TCZ: Tocilizumab; TNF: Tumornekrosefaktor; T2T: Treatment to Target

A3.3 Methodische Qualität der Leitlinien

A3.3.1 Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung

Die methodische Qualität der Leitlinien nach AGREE-II ist in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: AGREE-II-Bewertung: standardisierte Domänenwerte und Gesamtbewertung der Leitlinien

Leitlinie	Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck ^a	Domäne 2: Interessen- gruppen ^a	Domäne 3: Methodologische Exaktheit ^a	Domäne 4: Klarheit und Gestaltung ^a	Domäne 5: Anwendbarkeit ^a	Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit ^a	Gesamt- bewertung ^b
ACR 2015	72 % (7)	58 % (6)	91 % (16,5)	81 % (5)	25 % (13)	67 % (7)	5,5 (12)
BSR 2013 TCZ	100 % (18)^d	69 % (8,5)	73 % (10)	97 % (15)	29 % (14,5)	42 % (3)	5 (7,5)
BSR 2011 RTX	94 % (14,5)	64 % (7)	80 % (14)	92 % (7,5)	29 % (14,5)	92 % (15,5)	5,5 (12)
BSR 2010 antiTNF	50 % (3)	89 % (17)	50 % (2)	100 % (18)^d	4 % (3)	96 % (17)	5,5 (12)
BSR 2010 bio	89 % (13)	78 % (13,5)	71 % (8,5)	92 % (7,5)	23 % (11,5)	92 % (15,5)	5,5 (12)
CRA 2012 bio	97 % (16,5)	75 % (11)	64 % (5)	97 % (15)	46 % (16,5)	83 % (11,5)	6 (16,5)^d
CRA 2012 safety	97 % (16,5)	69 % (8,5)	66 % (6)	97 % (15)	21 % (9,5)	88 % (13,5)	5,5 (12)
DGRh 2012	69 % (6)	47 % (3,5)	77 % (12,5)	67 % (2)	6 % (5,5)	75 % (9)	4,5 (3,5)
DGRh 2011	86 % (11)	92 % (18)^d	100 % (18)^d	97 % (15)	23 % (11,5)	100 % (18)^d	6 (16,5)^d
EULAR 2014	81 % (8,5)	75 % (11)	71 % (8,5)	58 % (1)^c	6 % (5,5)	58 % (5)	5 (7,5)
EULAR 2013 bio	19 % (1)^c	47 % (3,5)	69 % (7)	92 % (7,5)	6 % (5,5)	75 % (9)	4,5 (3,5)
EULAR 2013 imaging	86 % (11)	25 % (1)^c	63 % (4)	97 % (15)	2 % (2)	88 % (13,5)	4,5 (3,5)
EULAR 2011 nurse	67 % (5)	83 % (15,5)	54 % (3)	92 % (7,5)	8 % (8)	83 % (11,5)	5 (7,5)
EULAR 2009 CVR	56 % (4)	42 % (2)	36 % (1)^c	78 % (4)	0 % (1)^c	75 % (9)	4,5 (3,5)
NCCCC 2009	94 % (14,5)	75 % (11)	74 % (11)	94 % (11)	67 % (18)^d	63 % (6)	6 (16,5)^d
RACGP 2009	81 % (8,5)	83 % (15,5)	87 % (15)	94 % (11)	21 % (9,5)	4 % (1)^c	5 (7,5)
SIGN 2011	86 % (11)	78 % (13,5)	91 % (16,5)	94 % (11)	46 % (16,5)	38 % (2)	6 (16,5)^d
T2T 2010	28 % (2)	56 % (5)	77 % (12,5)	69 % (3)	6 % (5,5)	46 % (4)	4 (1)
Mittelwert (SD)	75,1 % (23,5 %)	66,9 % (17,9 %)	71,9 % (15,6 %)	88,2 % (12,3 %)	20,4 % (8,3 %)	70,3 % (24,9 %)	5,2 (0,6)
<p>a: standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl – minimale Punktzahl) / (maximale Punktzahl – minimale Punktzahl) in Prozent. In Klammern: Rangfolge. Bei gleichem standardisiertem Domänenwert wurden mittlere Ränge vergeben. Fett hervorgehoben: niedrigster und höchster Rang einer Domäne</p> <p>b: 1 = geringstmögliche Qualität, 7 = höchstmögliche Qualität. Dargestellt wird der Mittelwert der beiden Einzelbewertungen.</p> <p>c: niedrigster standardisierter Domänenwert in Prozent</p> <p>d: höchster standardisierter Domänenwert in Prozent</p> <p>SD: Standardabweichung</p>							

A3.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten

Von den 18 eingeschlossenen Leitlinien machen 13 Leitlinien Angaben zur Informationsbeschaffung von nicht oder nicht vollständig publizierten Daten und / oder dem Umgang mit diesen (ACR 2015, BSR 2013 TCZ, BSR 2011 RTX, BSR 2010 antiTNF, BSR 2010 bio, CRA 2012 bio, CRA 2012 safety, DGRh 2012, EULAR 2014, EULAR 2013 bio, EULAR 2011 nurse, NCCCC 2009, T2T 2010).

8 Leitlinien geben im methodischen Teil an, dass eine Suche nach Konferenz-Abstracts durchgeführt wurde. Die Leitlinien DGRh 2012, BSR 2013 TCZ, EULAR 2013 bio, EULAR 2011 nurse und T2T 2010 beschreiben zusätzlich, dass Konferenz-Abstracts bei der Empfehlungsformulierung berücksichtigt wurden. Die anderen 3 Leitlinien (BSR 2011 RTX, BSR 2010 antiTNF und BSR 2010 bio) machen keine weiteren Angaben dazu.

Die Leitlinien ACR 2015 und NCCCC 2009 geben hingegen an, dass Konferenz-abstracts nicht berücksichtigt wurden. Die Leitlinie EULAR 2014 merkt an, dass die Autorengruppe keine Kenntnis über negative Ergebnisse aus unveröffentlichten Studien habe. Demgegenüber beschreibt die Leitlinie NCCCC 2009 die Verwendung einer nicht publizierten Leitlinie zur Empfehlungsgenerierung und weitere Verwendung von nicht publizierten Daten.

2 Leitlinien (CRA 2012 bio und CRA 2012 safety) beschreiben, bei ihrer Literaturrecherche auf die Suche nach grauer Literatur zurückgegriffen zu haben, machen aber keine weiteren Angaben hierzu.

A3.4 Synthese der Empfehlungen

In der Synthese sind die Leitlinienempfehlungen und formal eindeutig gekennzeichnete Zusatzinformationen (Good Practice Points) zu den in Abschnitt A2.1.1.2 genannten Versorgungsaspekten zusammengefasst. Die Empfehlungen finden sich im Kapitel B1 in den Extraktionstabellen (Tabelle 12 bis Tabelle 23) ausschließlich in der Originalsprache, um subjektive Interpretationen bei der Übersetzung zu vermeiden. Alle Anmerkungen der Leitlinienautoren sind mit Fußnoten versehen und unter den zugehörigen Empfehlungen ebenfalls in der Originalsprache wiedergegeben.

Da für den Versorgungsaspekt „Rehabilitation“ keine Leitlinienempfehlungen identifiziert werden konnten, wurde dieser Aspekt in der Synthese nicht aufgeführt.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die in den jeweiligen Leitlinien abgedeckten Versorgungsaspekte.

Tabelle 9: Übersicht über die Versorgungsaspekte der DMP-Richtlinie, zu denen die Leitlinien Empfehlungen enthalten

Versorgungsaspekt	Leitlinien																	
	ACR 2015	BSR 2013 TCZ	BSR 2011 RTX	BSR 2010 antiTNF	BSR 2010 bio	CRA 2012 bio	CRA 2012 safety	DGRh 2012	DGRh 2011	EULAR 2014	EULAR 2013 bio	EULAR 2013 imaging	EULAR 2011 nurse	EULAR 2009 CVR	NCCCC 2009	RACGP 2009	SIGN 2011	T2T 2010
Definition	X	X	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X
Diagnostik	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	X	X	X	-
Therapieziele	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Therapeutische Maßnahmen – nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	X	X	-
Therapeutische Maßnahmen – medikamentöse Therapie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X
Therapeutische Maßnahmen – kardiovaskuläres Risikomanagement	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-
Monitoring	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	X	X	-	-	X	X	X	X
Rehabilitation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kooperation der Versorgungssektoren	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	X	-	X	-	X	X	X	X
Schulungen der Versicherten	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	X	X	-	X

X: die Leitlinie enthält zu dem jeweiligen Versorgungsaspekt Empfehlungen.

Im Folgenden werden für die einzelnen Versorgungsaspekte zunächst die Leitlinienempfehlungen zusammengefasst. Dabei wurde für den GoR beziehungsweise den LoE der Empfehlungen in folgenden 3 Situationen die Bezeichnung „fehlt“ verwendet: wenn keine GoR oder LoE angegeben sind, diese nicht eindeutig zuordenbar sind oder die in den Leitlinien verwendeten GoR beziehungsweise LoE nicht mit den NVL- beziehungsweise G-BA-Kategorien vergleichbar sind. Im jeweiligen Abschnitt „Beurteilung der Relevanz für ein DMP“ erfolgt die Kennzeichnung der Empfehlungen, ob sie für ein DMP Rheumatoide Arthritis relevant, potenziell relevant beziehungsweise nicht relevant sind, eine weitere Überprüfung der DMP-Relevanz vorgeschlagen wird oder ob diesbezüglich keine Aussagen getroffen werden können (siehe Abschnitt A2.1.4).

Für die als DMP-relevant eingestuften Leitlinienempfehlungen lagen Diskrepanzen zwischen ihren Aussagen zu Medikamenten, dem deutschen Zulassungsstatus und der indikations-spezifischen Verordnungsfähigkeit vor. Die Diskrepanzen betrafen die Medikamente Methotrexat, Rituximab und Tofacitinib. Die betreffenden Stellen sind im Bericht mit Fußnoten und einer Erläuterung versehen. Bei Wirkstoffgruppen wurden diese stichprobenartig auf den deutschen Zulassungsstatus und die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit geprüft.

Außerdem wurden keine anderslautenden IQWiG-Berichte identifiziert.

A3.4.1 Definition der rheumatoiden Arthritis

8 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2013 TCZ, CRA 2012 bio, DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009, SIGN 2011 und T2T 2010) enthalten ohne Angaben zu GoR oder LoE Informationen zu Definition und / oder Klassifikation einer rheumatoiden Arthritis (RA), wobei keine Leitlinie eine komplexe Definition der rheumatoiden Arthritis im Sinne einer kohärenten Darstellung von Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik, Verlauf und Outcomes anbietet.

Die Ätiologie der RA wird in nur 3 Leitlinien adressiert. 1 Leitlinie charakterisiert die RA als Erkrankung mit unbekannter Ursache, führt ihre Entstehung aber auf das Zusammenwirken einer genetischen Disposition mit Triggerfaktoren aus der Umwelt zurück (RACGP 2009). 3 Leitlinien verweisen auf ein Autoimmungeschehen als Auslöser der Erkrankung (CRA 2012 bio, DGRh 2011 und RACGP 2009).

Zentrales Element ist die chronische Gelenkentzündung (BSR 2013 TCZ, CRA 2012 bio, DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011), einhergehend mit Schwellungen, Bewegungseinschränkungen und fortschreitender Gelenkzerstörung (CRA 2012 bio, DGRh 2011, RACGP 2009, SIGN 2011 und T2T 2010). Betroffen sind vorzugsweise die kleinen Gelenke an Händen und Füßen, das Befallsmuster ist meistens symmetrisch (DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009, SIGN 2011). Die Leitlinien DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011 weisen darüber hinaus auf den systemischen Charakter der Erkrankung hin, die außer den Gelenken auch weitere Organsysteme betreffen und zu einer herabgesetzten Lebenserwartung führen kann (RACGP 2009, SIGN 2011 und T2T 2010). Die

Lebenserwartung wird z. B. durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionen oder Tumorerkrankungen eingeschränkt (RACGP 2009). 2 Leitlinien verweisen auf die verringerte Lebensqualität von Patienten mit RA (DGRh 2011 und T2T 2010). Der Krankheitsverlauf ist variabel und unvorhersehbar (RACGP 2009 und SIGN 2011).

Patienten mit RA klagen typischerweise über Schmerzen (CRA 2012 bio, DGRh 2011, RACGP 2009 und SIGN 2011), Schwellungen (DGRh 2011 und RACGP 2009) und Steifheit in den kleinen Finger- und Zehengelenken (CRA 2012 bio, DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011).

Mehrere Leitlinien ziehen den zeitlichen Verlauf zur Unterscheidung zwischen früher RA und etablierter RA heran. Während die Leitlinie SIGN 2011 im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome von einer frühen RA spricht, klassifizieren die Leitlinien ACR 2015 und DGRh 2011 Verläufe von bis zu 6 Monaten als frühe RA. Eine etablierte RA besteht nach der NCCCC 2009 nach 2 Jahren Krankheitsverlauf, nach der Leitlinie ACR 2015 nach 6 Monaten Krankheitsverlauf beziehungsweise wenn die 1987er-ACR- oder 2010er-ACR/EULAR-Kriterien erfüllt sind (siehe Tabelle 10). Die DGRh 2011 spricht von einer etablierten RA, wenn mindestens 3 Gelenke befallen sind und ein symmetrisches Befallsmuster vorliegt.

Tabelle 10: Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (1987) übersetzt nach [9]

Kriterium	Klassifikation
1	Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als 1 Stunde Dauer für mindestens 6 Wochen
2	Arthritis an 3 oder mehr Gelenken für mindestens 6 Wochen
3	Arthritis an Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenken für mindestens 6 Wochen
4	symmetrische Gelenkentzündungen
5	subkutane Knoten (Rheumaknoten)
6	Nachweis des Rheumafaktors (eines Autoantikörpers) im Serum
7	typische Veränderungen an den Händen im Röntgenbild

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

8 Leitlinien enthalten Informationen, die zur Charakterisierung des Krankheitsbildes rheumatoide Arthritis herangezogen werden können; zum Teil wird zwischen früher und etablierter RA unterschieden; diese Unterteilungen sind jedoch nicht einheitlich. Da es sich bei den Aussagen zur Charakterisierung des Krankheitsbildes nicht um Empfehlungen handelt, liegen keine Angaben zu GoR und LoE vor. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

A3.4.2 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

5 Leitlinien (DGRh 2011, EULAR 2013 imaging, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) geben Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung der rheumatoiden Arthritis.

Körperliche Untersuchung

Die Leitlinie RACGP 2009 empfiehlt, die Diagnose Rheumatoide Arthritis so früh wie möglich zu stellen, mit dem Ziel, einen möglichst guten Verlauf für den Patienten zu erreichen (RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]).

Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis liegt vor, wenn die Patienten mit persistierenden Gelenkschwellungen in mehr als 2 Gelenken (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]) vorstellig werden. Ein starker Verdacht besteht bei (i) persistierenden Schmerzen und Schwellungen in mindestens 3 Gelenken und / oder (ii) symmetrischer Beteiligung der Fingergrundgelenke oder Zehengrundgelenke und / oder (iii) Morgensteifigkeit, die mindestens 30 Minuten andauert (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Patienten mit Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis sollten frühzeitig an einen Rheumatologen überwiesen werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). DGRh 2011 und RACGP 2009 empfehlen die Überweisung nach 6 Wochen persistierender Gelenkschwellung. Die RACGP 2009 begründet diese Empfehlung mit der Tatsache, dass durch eine frühe DMARD-Therapie die langfristigen Gelenkschädigungen und resultierenden Einschränkungen begrenzt werden können. Die Leitlinie SIGN 2011 gibt keine Zeitangabe.

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur körperlichen Untersuchung (Good Practice Points). Die Leitlinie führt aus, dass das Fehlen von sogenannten „Schlüssel-Symptomen“ eine rheumatoide Arthritis nicht ausschließt und gegebenenfalls weiterführende diagnostische Maßnahmen (komplettes Blutbild, Urinanalyse, Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen oder die Bestimmung von anti-nukleären Antikörpern [ANA]) eingeleitet werden sollten.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie empfiehlt mit hohem GoR die Verdachtsdiagnose Rheumatoide Arthritis so früh wie möglich zustellen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen, welche klinischen Beschwerden den Verdacht auf eine RA nahelegen. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Überweisung von Patienten mit Verdacht auf RA an einen Rheumatologen zur Diagnosesicherung. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

Blutuntersuchung

Bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis sollten laut den Leitlinien DGRh 2011 und RACGP 2009 folgende Laborparameter untersucht werden: (i) Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), (ii) C-reaktives Protein (CRP), (iii) Anti-CCP-Ak und (iv) Rheumafaktoren (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt die Bestimmung der Rheumafaktoren bei Patienten mit Verdacht auf rheumatoide Arthritis und Synovitis (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Die Bestimmung der Anti-CCP-Ak wird nur für Rheumafaktor-negative Patienten empfohlen, bei denen über die Indikation zur medikamentösen Behandlung entschieden werden muss (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Die Leitlinie SIGN 2011 empfiehlt die Bestimmung der Anti-CCP-Ak als ein Bestandteil des Untersuchungsprogramms für Patienten mit Verdacht auf frühe rheumatoide Arthritis (SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien empfehlen mit hohem GoR, dass im Rahmen der Diagnostik bei allen Patienten mit Verdacht auf RA folgende Laborparameter untersucht werden sollen: (i) BSG, (ii) CRP, (iii) Anti-CCP-Ak und (iv) Rheumafaktoren. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu Blutuntersuchungen im Rahmen der Diagnostik und empfiehlt die Bestimmung der Rheumafaktoren bei allen Patienten mit Verdacht auf RA. Die Bestimmung der Anti-CCP-Ak hingegen nur bei Rheumafaktor-negativen Patienten. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

1 Leitlinie empfiehlt mit niedrigem LoE, dass im Rahmen der Diagnostik bei allen Patienten mit Verdacht auf frühe RA nur die Bestimmung der Anti-CCP-Ak durchgeführt wird. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Bildgebende Untersuchung

2 Leitlinien (EULAR 2013 imaging, NCCCC 2009) empfehlen für Patienten mit Verdacht auf RA frühzeitig Röntgenaufnahmen der Hände und Füße durchzuführen.

Nach den Ausführungen der Leitlinie EULAR 2013 imaging können Röntgenaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen oder Magnetresonanztomografien (MRT) eine Diagnosestellung unterstützen; besonders wenn die klinischen Symptome nicht eindeutig sind (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]). Mithilfe von Ultraschalluntersuchungen oder MRT-Aufnahmen können Entzündungsprozesse dargestellt werden, die die Diagnose rheumatoide Arthritis wahrscheinlicher macht (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]). Weiter stellt EULAR 2013 fest, dass Ultraschall und MRT der klinischen Untersuchung bei der Erkennung von Gelenkentzündungen überlegen sind (GoR fehlt, LoE ↓). Dennoch sollten im Rahmen der Diagnostik initial konventionelle Röntgenaufnahmen der Hände und Füße angefertigt werden (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Falls diese noch keine Veränderungen oder Schäden an den Gelenken zeigen, können MRT und / oder

Ultraschalluntersuchungen jedoch zur Sicherheit durchgeführt werden, um auch schon kleinste Veränderungen darzustellen (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]). Weiter können die beschriebenen bildgebenden Techniken zur Beurteilung der Prognose und Therapiekontrolle eingesetzt werden (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen LoE die Empfehlungen zur Durchführung von Röntgenaufnahmen der Hände und Füße bei Patienten mit Verdacht auf RA. Aufgrund der niedrigen Angaben zu LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE Empfehlungen zur Durchführung von Röntgenaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen oder Magnetresonanztomografien im Rahmen der Diagnostik. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

A3.4.3 Therapieziele

4 Leitlinien (ACR 2015, CRA 2012 bio, DGRh 2012 und T2T 2010) enthalten Empfehlungen zu Behandlungszielen für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt für alle Patienten mit RA und unabhängig vom Krankheitsaktivitätslevel eine Treat-to-Target-Strategie (ACR 2015 frühe RA [GoR ↑, LoE ↓]; etablierte RA [GoR ↑, LoE fehlt]).

Die Leitlinien CRA 2012 bio, DGRh 2012 und T2T 2010 nennen als oberstes Therapieziel die Remission der rheumatoiden Arthritis (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]), kann dies nicht erreicht werden, wird eine minimale Krankheitsaktivität angestrebt (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]; DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE ↑]; T2T 2010 [GoR ↑, LoE ↑]). Eine Remission ist nach Definition der T2T 2010 durch das Fehlen von entzündlichen Krankheitssymptomen gekennzeichnet (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]). Kriterien beider Ziele sind: (i) Symptomkontrolle, (ii) Aufhalten beziehungsweise Prävention der Gelenkzerstörung, (iii) Funktionserhalt und (iv) Lebensqualität verbessern durch soziale Teilhabe (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]; T2T 2010 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Dieses angestrebte Therapieziel sollte während des gesamten Krankheitsverlaufs beibehalten werden (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]). Ergänzend dazu empfiehlt die Leitlinie DGRh 2012, dass neben der Krankheitsaktivität auch Faktoren wie radiologische Progression, Begleiterkrankungen, Sicherheitsaspekte sowie Teilhabe an der Erstellung der individuellen Therapiestrategie Berücksichtigung finden sollten (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE ↓]).

Die Therapieziele können am effektivsten durch eine Eindämmung der Entzündungsaktivität erreicht werden (T2T 2010 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Eine regelmäßige Überprüfung der Krankheitsaktivität und Anpassung der Therapie verbessert das Outcome für den Patienten. Weiter empfiehlt die Leitlinie T2T 2010 die Abstimmung der Behandlung durch Shared-Decision-Making (T2T 2010 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, bei allen Patienten mit RA unabhängig vom Krankheitsaktivitätslevel eine Treat-to-Target-Strategie zu verfolgen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE die Empfehlung, dass die Remission beziehungsweise eine minimale Krankheitsaktivität das Ziel einer jeden RA-Behandlung sein sollte und nennen dazu Kriterien. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE weitere Empfehlungen zum Erreichen der Therapieziele. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

A3.4.4 Therapeutische Maßnahmen

A3.4.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen

4 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen, die sich dem Versorgungsaspekt „nichtmedikamentöse Therapie“ zuordnen lassen. Zur besseren Lesbarkeit erfolgt eine sortierte Darstellung.

Bewegungstherapie / sportliche Aktivität

4 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) geben Empfehlungen zur sportlichen Aktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Patienten mit RA sollten durch ihre behandelnden Ärzte ermutigt werden, regelmäßig dynamische Bewegungsübungen sowie Kraft- und Ausdauertraining (DGRh 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]) beziehungsweise sportliche Aktivitäten entsprechend ihrer körperlichen Belastbarkeit durchzuführen (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu Angeboten aus DMP, die die behandelnden Hausärzte empfehlen sollten, um die sportliche Aktivität ihrer Patienten zu erhöhen (Good Practice Points). Genannt werden hier beispielsweise Physiotherapie, Ergotherapie oder der Einsatz von Trainingspsychologen.

Die Leitlinie SIGN 2011 empfiehlt, dass Bewegungsübungen unter qualifizierter Betreuung durchgeführt werden sollten und immer dem jeweiligen Krankheitsstadium angepasst werden (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie DGRh 2011 empfiehlt, dass Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie verordnet werden sollte (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie NCCCC 2009 nennt Ziele und Inhalte für die Physiotherapie: (i) Verbesserung der generellen Fitness und Motivation zu regelmäßiger Aktivität, (ii) Vermittlung von Übungen, welche die Ge-

lenkflexibilität und Muskelkraft verbessern sowie andere funktionale Einschränkungen ansprechen, und (iii) Vermittlung von physikalischen Therapiemethoden zur kurzfristigen Schmerzreduzierung (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE ↑]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zu sportlichen Aktivitäten für Patienten mit RA. Aufgrund der niedrigen GoR oder niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass Patienten mit RA ihre dem Krankheitsstadium angepassten Bewegungsübungen unter qualifizierter Betreuung durchführen sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE Empfehlungen zu Indikation, Zielen und Inhalten der Physiotherapie von Patienten mit RA und Funktionseinschränkungen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

Physikalische Therapie

1 Leitlinie (RACGP 2009) enthält Empfehlungen zu physikalischen Therapien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die Leitlinie empfiehlt, dass Ärzte Patienten über komplementäre und alternative physikalische Therapien und deren ungenügenden Wirksamkeitsbelege beziehungsweise schädlichen Wirkungen bei der Behandlung von RA aufklären sollten (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu physikalischen Therapieverfahren (Good Practice Points). Aufgrund ihres Detaillierungsgrades wird auf eine Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, dass Patienten mit RA über die unzureichenden Wirksamkeitsbelege beziehungsweise das Nebenwirkungspotenzial von alternativen physikalischen Therapien aufgeklärt werden müssen. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Ergotherapie

4 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur Ergotherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

2 Leitlinien empfehlen Ergotherapie bei Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und den Alltagsaktivitäten (DGRh 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Patienten sollten an einen Ergotherapeuten überwiesen werden, wenn sie über Funktionseinschränkungen klagen (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE ↑]). Die Ergotherapie sollte sich am Erhalt der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) orientieren (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Ergotherapie (Good Practice Points). Aufgrund ihres Detaillierungsgrades wird auf eine Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE Empfehlungen zur Überweisung von Patienten mit RA zur ergotherapeutischen Behandlung, wenn die Patienten über Funktionseinschränkungen klagen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigem GoR die Empfehlungen, dass sich die Ergotherapie an den Aktivitäten des täglichen Lebens orientieren sollte. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Orthesen / Bandagen / orthopädische Schuhversorgung

3 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur Unterstützung von Patienten mit RA durch Orthesen beziehungsweise orthopädischen Schuhen.

Die Leitlinie SIGN 2011 schreibt, dass starre oder funktionelle Orthesen (Bandagen) zur Schmerzlinderung eingesetzt werden können (SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE ↑]).

Patienten mit Fußbeschwerden (trotz ausreichender Therapie) sollten bei Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vorstellig werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Auch die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt Einlagen und orthopädisches Schuhwerk für alle Patienten mit Indikation (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung, dass starre oder funktionelle Orthesen bei Patienten mit RA zur Schmerzlinderung eingesetzt werden können. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen, dass RA-Patienten mit Fußbeschwerden an Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung verwiesen werden sollten. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Podiatrie

3 Leitlinien (NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) geben Empfehlungen zur therapeutischen Fußversorgung.

Alle Patienten mit rheumatoider Arthritis sollten, falls indiziert, regelmäßig Zugang zu podiatrischer Versorgung erhalten (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu jährlichen Fußuntersuchungen für Patienten mit erhöhtem Risiko für Fußkomplikationen (Good Practice Points).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass alle RA-Patienten mit Indikation regelmäßigen Zugang zu einer therapeutischen Fußversorgung (Podiatrie) erhalten sollten. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Psychologische Betreuung

3 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009 und RACGP 2009) enthalten Empfehlungen zur psychologischen Betreuung von Patienten mit RA.

Allen Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte eine psychologische Betreuung oder Unterstützung angeboten werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die DGRh 2011 nennt hier auch insbesondere die Patienten, bei denen Zeichen unzureichender Krankheitsbewältigung zur Beschwerdepersistenz führen. Die Leitlinie RACGP 2009 versteht unter psychologischer Unterstützung auch Angebote zur Beziehungs- und Sexualberatung. Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt, dass Interventionen zur Entspannung, Stressbewältigung und kognitive Bewältigungsstrategien, um negative Gedanken zu bewältigen, angeboten werden sollten.

Die Leitlinie RACGP 2009 gibt weitere Informationen ohne Angabe von GoR und LoE die dazu raten, ergänzende Angebote aus einem australischen DMP zur RA, wie psychologische Beratung und den sozialpsychiatrischen Dienst, zu nutzen (Good Practice Points).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedriger GoR Empfehlungen zur psychologischen Betreuung beziehungsweise Unterstützung für alle Patienten mit RA. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Ernährungsempfehlungen

2 Leitlinien (NCCCC 2009 und RACGP 2009) enthalten Ernährungsempfehlungen für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt die mediterrane Küche für Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung ihre Essgewohnheiten ändern wollen. Jedoch sollte der Arzt die Patienten darüber aufklären, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen einer bestimmten Ernährungsform und einer Besserung der Beschwerden der RA gibt. Studien weisen lediglich einen

positiven Effekt auf den allgemeinen Gesundheitszustand nach (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE ↑]).

Die Leitlinie RACGP 2009 empfiehlt, dass behandelnde Ärzte ihre Patienten zu gesunder Ernährung und Gewichtsmanagement anhalten sollten (GoR ↓, LoE fehlt).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu regelmäßiger sportlicher Betätigung und gesunder Ernährung (Good Practice Points). Es wird zu einer gesunden Ernährung beziehungsweise Lebensweise geraten. Diese basiert hauptsächlich auf Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Omega-3-Fettsäure-haltigen und fettarmen Nahrungsmittel. Weiter wird geraten, wenig Alkohol zu trinken und die tägliche Salz- und Zuckermenge zu reduzieren. Die Leitlinie informiert, dass es bei der empfohlenen Ernährungsumstellung nicht in erster Linie um die Beeinflussung der RA geht, sondern eher um die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem LoE eine Empfehlung für die mediterrane Küche bei Patienten mit RA, die ihre Essgewohnheiten im Rahmen der Erkrankung ändern wollen. Jedoch weist die Leitlinie darauf hin, dass es keinen direkten Zusammenhang zur Besserung der RA gibt. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, dass Patienten mit RA durch ihre Ärzte zu einer gesunden Ernährung und Gewichtsmanagement angehalten werden sollen. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Schlafqualität

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält Empfehlungen zur Förderung der Schlafqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die Qualität des Schlafes von Patienten mit RA sollte von ihren behandelnden Ärzten regelmäßig beurteilt und gegebenenfalls behandelt werden (RACGP [GoR ↓, LoE fehlt]). Zur Behandlung von Schlafproblemen sollten Therapieversuche mit Verhaltenstherapie, sportlicher Aktivität oder trizyklischen Antidepressiva durchgeführt werden (RACGP [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu Dosis und Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (Good Practice Points). So sollte der Therapieversuch immer mit der niedrigsten therapeutischen Dosis begonnen und erst nach 4 Wochen auf Erfolg geprüft werden. Für RA-Patienten in Remission (mindestens 3 bis 6 Monate) wird eine schrittweise Dosisreduktion der Antidepressiva vorgeschlagen, wobei die Schmerzbelastung des Patienten im Blick behalten werden sollte.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlungen, dass die Schlafqualität der Patienten mit RA regelmäßig durch den Arzt beurteilt und gegebenenfalls behandelt werden sollte. Des Weiteren sollen zur Behandlung von Schlafproblemen Verhaltenstherapie, sportliche Aktivitäten oder trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Komplementäre Therapieansätze

Die Leitlinie NCCCC 2009 enthält Empfehlungen zu komplementären nichtmedikamentösen Therapien für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Behandelnde Ärzte sollten ihre Patienten mit RA darüber aufklären, dass es für komplementäre Therapieverfahren keine Wirksamkeitsbelege gibt. Einige Verfahren können sich zwar kurzfristig positiv auf Symptome auswirken, jedoch gibt es keine Belege für eine langfristige Wirksamkeit. Sollten Patienten dennoch komplementäre Therapieverfahren erproben wollen, sollten sie beraten werden, die Verfahren nicht im Austausch gegen etablierte Behandlungsverfahren einzusetzen. Auf der anderen Seite sollte dies jedoch nicht dazu führen, dass der Patient mit Vorurteilen konfrontiert wird (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu alternativen nicht-medikamentösen Therapieverfahren und empfiehlt, dass der Arzt den Patienten mit RA über die fehlenden Wirksamkeitsbelege aufklärt. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

A3.4.4.2 Medikamentöse Therapie

A3.4.4.2.1 Allgemeine Therapiehinweise

6 Leitlinien (CRA 2012 bio, DGRh 2011, EULAR 2013 bio, NCCCC 2009, SIGN 2011 und T2T 2010) enthalten Empfehlungen mit allgemeinen medikamentösen Therapiehinweisen für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die Therapieziele der medikamentösen Therapie von Patienten mit RA sind im Abschnitt A3.4.3 beschrieben.

Bis das angestrebte Therapieziel erreicht ist, sollte die medikamentöse Therapie alle 3 Monate (T2T 2010 [GoR ↑, LoE ↑]) beziehungsweise alle 3 bis 6 Monate (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↑]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]) überprüft und bei Bedarf angepasst werden.

Hierzu gehört auch die Überprüfung der Krankheitsaktivität. Generell wird empfohlen die Überwachung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit aktiver RA regelmäßig (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]) beziehungsweise alle 1 bis 3 Monate (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑];

EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]) vorzunehmen. Bei Patienten mit moderater bis schwerer RA wird eine monatliche Überprüfung empfohlen (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE ↑]; T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↑]) beziehungsweise in Remission oder minimaler Aktivität der RA alle 3 bis 6 Monate (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↑]). Die Leitlinie SIGN 2011 empfiehlt die Überprüfung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit früher RA ohne Angabe von Intervallen (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Zur Abschätzung des Therapieerfolges sieht die Leitlinie CRA 2012 bio (GoR ↓, LoE fehlt) die Überprüfung folgender laborchemischer, klinischer und radiologischer Kriterien: (i) Vorhandensein vom Rheumafaktor und Anti-CCP-Ak, (ii) Blutsenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein (CRP), (iii) Funktionseinschränkungen, (iv) Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, (v) Zeichen einer frühen Arrosion oder extraartikulärer Manifestationen. Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt die Messung von CRP und Schlüsselkomponenten der Krankheitsaktivität durchzuführen [GoR fehlt, LoE fehlt]. Auch die Leitlinie T2T 2010 empfiehlt neben der regelmäßigen Feststellung der Krankheitsaktivität, strukturelle Veränderungen und Funktionseinschränkungen bei der Einschätzung des Therapieerfolgs zu berücksichtigen (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]). Das angestrebte Therapieziel sollte während des gesamten Krankheitsverlaufs beibehalten werden (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]). Die Patienten sollten über das Therapieziel und den Behandlungsplan angemessen informiert werden (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]).

Eine Therapieanpassung ist bei Patienten mit radiologisch nachgewiesener Krankheitsprogression indiziert, auch wenn das klinische Ansprechen adäquat erscheint (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]). Das Instrument zur Überprüfung der Krankheitsaktivität und das angestrebte Therapieziel sollten in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Patientenfaktoren und Medikamentennebenwirkungen festgelegt werden (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, bis zur Zielerreichung der Therapie regelmäßige Überprüfungen der medikamentösen Therapie vorzunehmen und gegebenenfalls notwendige Anpassungen umzusetzen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

6 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen für die regelmäßige Überprüfung der Krankheitsaktivität und nennen unterschiedliche, dem Schweregrad der RA angepasste Zeiträume zur Überprüfung der Krankheitsaktivität. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur Abschätzung des Therapieerfolgs anhand von laborchemischen, klinischen und radiologischen Kriterien. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

A3.4.4.2 Krankheitsmodifizierende Medikamente

Basismedikation

12 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2013 TCZ, BSR 2011 RTX, BSR 2010 antiTNF, BSR 2010 bio, CRA 2012 bio, DGRh 2012, DGRh 2011, EULAR 2013 bio, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) geben Empfehlungen zur antirheumatischen Basismedikation mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Disease Modifying Antirheumatic Drugs [DMARD]). Die DMARD beeinflussen den langfristigen Krankheitsverlauf und sollen so bleibende Krankheitsfolgen wie Gelenkzerstörungen oder Organschäden hinauszögern, begrenzen oder verhindern. Folgende Medikamente(ngruppen) werden unterschieden:

- Konventionelle (synthetische) DMARD (csDMARD):
Hydroxychloroquin, Leflunomid, Methotrexat (MTX), Sulfasalazin
- Biologische DMARD (Biologika oder bDMARD):
 - TNF- α -Antagonisten: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab,
 - T-Zell-Kostimulator-Inhibitoren: Abatacept,
 - Anti-CD20-Antikörper: Rituximab⁷ (RTX),
 - IL6-Antagonisten: Tocilizumab (TCZ),
 - IL1-Antagonisten: Anakinra.
- Zielgerichtete synthetische DMARD (tsDMARD): Tofacitinib⁸

Behandlungsziel

Therapieziel für die DMARD-Behandlung von Patienten mit RA ist die Remission oder die Erreichung einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE \uparrow]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE \uparrow]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE \uparrow]). Die krankheitsmodifizierende Therapie soll möglichst früh nach der Diagnose der RA begonnen werden, da dies für den Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen entscheidend ist (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow]; DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; DGRh 2011 [GoR \uparrow , LoE fehlt und GoR \downarrow , LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE \uparrow]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

6 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE Empfehlungen zu den Behandlungszielen der Therapie von Patienten mit RA und empfehlen, dass eine krank-

⁷ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].

⁸ Tofacitinib ist in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [33,34].

heitsmodifizierende Therapie möglichst früh nach der Diagnose begonnen werden soll. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

Therapiedauer

Die Therapie mit DMARD sollte dauerhaft fortgesetzt und regelmäßig überprüft werden, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Therapiedauer und empfehlen, dass die DMARD-Therapie dauerhaft fortgeführt werden sollte. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

Therapieanpassung

Eine Therapieanpassung sollte initiiert werden, wenn ein unzureichendes Ansprechen, orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel (z. B. Remission), vorliegt (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]).

Wenn eine Therapie angepasst werden muss, spielen neben der Krankheitsaktivität weitere Faktoren wie das Fortschreiten struktureller Schädigungen, Begleiterkrankungen und Therapiesicherheit eine große Rolle (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass bei unzureichendem Ansprechen der Therapie eine Anpassung initiiert werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

Eine weitere Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung, dass bei der Therapieanpassung weitere Faktoren wie die Krankheitsaktivität, strukturelle Schädigungen, Begleiterkrankungen und Therapiesicherheit berücksichtigt werden sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Patientenaufklärung

Patienten mit RA sollten über unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Therapie aufgeklärt werden und schriftliches Informationsmaterial erhalten (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt], SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Während des Therapieverlaufs ist auf mögliche unerwünschte Wirkungen zu achten (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Wahl des DMARD sollte die Wünsche des Patienten und seine Komorbiditäten berücksichtigen (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur Patientenaufklärung vor und während einer DMARD-Therapie. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

A3.4.4.2.1 Initiale Therapie mit csDMARD

8 Leitlinien (ACR 2015, CRA 2012 bio, DGRh 2012, DGRh 2011, EULAR 2013 bio, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur initialen Therapie mit csDMARD bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Monotherapie

Für DMARD-naive Patienten mit früher RA und geringer Krankheitsaktivität wird eine Monotherapie mit csDMARD (MTX favorisiert) einer Kombinationstherapie aus 2 Medikamenten (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]) beziehungsweise einer 3er-Kombination (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]) vorgezogen. Das Gleiche wird empfohlen für Patienten mit früher RA, die eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität aufweisen; die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt bevorzugt eine Monotherapie mit csDMARD vor einer Kombination aus 2 Medikamenten (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) oder einer 3er-Kombination (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↑]). Auch die Leitlinie DGRh 2012 stellt fest, dass ein Vorteil für eine initiale csDMARD-Kombinationstherapie nicht belegt ist (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

6 Leitlinien empfehlen MTX⁹ als DMARD der ersten Wahl, sofern keine Kontraindikationen bestehen (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]; DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]), wenn die Erkrankung als moderat bis schwer eingestuft wird oder ein hohes Risiko einer erosiven Verlaufsform besteht (RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Bei Kontraindikationen gegen MTX (oder einer bekannten Unverträglichkeit) kommen Sulfasalazin oder Leflunomid als Behandlungsalternativen erster Wahl infrage (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]). Die Leitlinie SIGN 2011 empfiehlt MTX und Sulfasalazin als DMARD der ersten Wahl (SIGN 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]).

Die Leitlinie EULAR 2013 bio empfiehlt für DMARD-naive Patienten generell zunächst den Einsatz von csDMARD, unabhängig von einer zusätzlichen Glukokortikoidtherapie (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]).

Bei DMARD-naiven Patienten mit etablierter RA und niedriger Krankheitsaktivität empfiehlt die Leitlinie ACR 2015, einer Monotherapie mit csDMARD (wobei MTX favorisiert wird) den Vorzug gegenüber einer TNF- α -Antagonisten-Therapie zu geben (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]). Weisen die Patienten eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität auf, sollte ebenfalls

⁹ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

einer Monotherapie mit csDMARD (MTX favorisiert) den Vorzug gegenüber einer Tofacitinib- (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↑]) beziehungsweise einer csDMARD-Kombinationstherapie (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) gegeben werden.

Die Leitlinie EULAR 2013 bio empfiehlt bei Nichterreichen des Behandlungsziels (in Abwesenheit ungünstiger Prognosefaktoren), die Therapie auf ein anderes csDMARD umzustellen (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↓]).

Bis zum Erreichen der Wirkung der Initialtherapie sollte die Krankheitsaktivität mit einer zusätzlichen Glukokortikoid-Behandlung unterdrückt werden (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]). Die Leitlinie EULAR 2013 bio empfiehlt die additive Gabe der Glukokortikoide für bis zu 6 Monate (zusätzlich zur Mono-, aber auch Kombinationstherapie). Diese sollte aber, in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, so schnell wie möglich ausgeschlichen werden (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]).

Im Vergleich zu anderen Leitlinien empfiehlt die NCCCC 2009 eine initiale Kombinationstherapie aus 2 csDMARD plus Glukokortikoiden. Eine Monotherapie ist nur bei Patienten mit Kontraindikationen wegen Komorbidität oder Schwangerschaft angezeigt. Für die Monotherapie ist die schnelle Dosissteigerung bis zu einer klinisch wirksamen Dosis wichtiger als die Wahl des DMARD (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohen GoR die Empfehlung, dass bei DMARD-naiven Patienten mit früher RA und niedriger Krankheitsaktivität eine Monotherapie mit csDMARD einer 2er-beziehungsweise 3er-Kombinationstherapie vorzuziehen ist. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass bei DMARD-naiven Patienten mit früher RA und moderater bis hoher Krankheitsaktivität eine Monotherapie mit csDMARD einer 2er- beziehungsweise 3er-Kombinationstherapie vorzuziehen ist. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass es für eine initiale csDMARD-Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie keine Belege gibt, die einen Vorteil beschreiben. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu den GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

6 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE die Empfehlung, dass MTX¹⁰ das Mittel der Wahl zur Initialtherapie bei rheumatoider Arthritis ist. 2 Leitlinien empfehlen weiter, dass bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen MTX auch Sulfa-

¹⁰ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

salazin oder Leflunomid als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden können. Eine weitere Leitlinie nennt neben MTX auch Sulfasalazin als Mittel der Wahl. Die Empfehlungen sind für ein DMP-relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohen LoE die Empfehlung, dass bei DMARD-naiven Patienten generell erst einmal csDMARD zum Einsatz kommen sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass bei DMARD-naiven Patienten mit etablierter RA und niedriger Krankheitsaktivität vorrangig, vor TNF- α -Antagonisten, eine csDMARD-Monotherapie eingeleitet werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass bei DMARD-naiven Patienten mit etablierter RA und moderater bis hoher Krankheitsaktivität ebenfalls eine csDMARD-Monotherapie vorrangig vor einer csDMARD-Kombinationstherapie beziehungsweise Tofacitinibtherapie eingeleitet werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung, dass bei Nichterreichen des Behandlungsziels auf ein anderes csDMARD umgestellt werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit hohen GoR oder alternativ hohen LoE die Empfehlung, dass eine initiale Therapie mit csDMARD durch eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie unterstützt werden kann. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik soll diese aber möglichst bald wieder ausgeschlichen werden. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass eine DMARD-Monotherapie nur bei Komorbiditäten oder Schwangerschaft angezeigt ist; ansonsten ist eine DMARD-Kombinationstherapie zu wählen. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Kombinationstherapie mehrerer csDMARD

1 Leitlinie sieht als Primärbehandlung, innerhalb von 3 Monaten nach Symptombeginn, eine Kombinationstherapie¹¹ aus MTX, einem anderen csDMARD und kurzzeitig eingesetzten Glukokortikoiden vor (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

2 weitere Leitlinien empfehlen die Kombination¹¹ von MTX und einem anderen csDMARD, sollte die Monotherapie nicht den gewünschten therapeutischen Erfolg bringen (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow]; DGRh 2011 [GoR \uparrow , LoE fehlt]); jedoch nur wenn keine Kontraindikationen gegen MTX vorliegen.

¹¹ Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Medikamente auch für die in den Leitlinien jeweils genannten Kombinationstherapien zugelassen sind.

Die Kombinationstherapie MTX und Leflunomid sollte mit erhöhter Achtsamkeit eingesetzt werden, da diese Kombination mit einer erhöhten Toxizität assoziiert sein kann (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]) und gegenüber anderen csDMARD-Kombinationen keinen Mehrwert aufweist (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]).

Bei DMARD-naiven Patienten sollten im Falle einer Kombinationstherapie, unabhängig von einer Glukokortikoidtherapie, csDMARD eingesetzt werden (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]).

Liegen eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität sowie zusätzlich ungünstige prognostische Faktoren vor, wird von der Leitlinie CRA 2012 bio für Patienten mit früher RA eine initiale csDMARD-Kombinationstherapie empfohlen. Eine solche Kombinationstherapie¹¹ wird ebenso für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine MTX-Monotherapie empfohlen (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↑]). Für Patienten, die nicht angemessen auf die initiale csDMARD-Therapie ansprechen, werden eine csDMARD-Kombinationstherapie (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]) und nicht aufeinanderfolgende Monotherapien empfohlen (SIGN 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]). Diese Empfehlung wird von der Leitlinie ACR 2015 wiederholt; Patienten mit früher RA, die trotz csDMARD-Monotherapie (mit oder ohne Glukokortikoide) eine moderate beziehungsweise hohe Krankheitsaktivität aufweisen, sollten eine csDMARD-Kombinationstherapie erhalten (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]). Auch für Patienten mit etablierter RA, die trotz csDMARD-Monotherapie moderate bis hohe Krankheitsaktivitäten aufweisen, wird eine csDMARD-Kombinationstherapie empfohlen (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass innerhalb von 3 Monaten nach Symptombeginn eine Kombinationstherapie (MTX + csDMARD) plus kurzzeitige Glukokortikoid-Gabe initiiert werden sollte. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

2 Leitlinien geben mit hohen GoR Empfehlungen zum Einsatz von Kombinationstherapien¹¹ aus csDMARD für die frühe RA, wenn eine Monotherapie nicht zielführend ist. Davon benennen beide Leitlinien MTX¹² als einen Bestandteil der Kombinationstherapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, MTX¹² + Leflunomid mit Umsicht einzusetzen, und begründet dieses Vorgehen mit einer erhöhten Toxizität dieser Kombination. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

¹² Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

1 Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung, im Falle einer Kombinationstherapie¹¹ bei DMARD-naiven Patienten (unabhängig von einer Glukokortikoidtherapie) csDMARD einzusetzen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR eine Empfehlung für eine csDMARD-Kombinationstherapie für Patienten mit früher RA, moderater oder hoher Krankheitsaktivität und Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

4 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR die Empfehlung, dass Patienten, die unzureichend auf eine csDMARD-Monotherapie ansprechen, mit einer Kombinationstherapie¹¹ aus csDMARD therapiert werden sollten. Dies gilt für Patienten sowohl mit früher als auch mit etablierter RA. 1 Leitlinie gibt der Kombinationstherapie den Vorzug vor einer sequenziellen Monotherapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

A3.4.4.2.2 Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD

6 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2011 RTX, CRA 2012 bio, DGRh 2012, DGRh 2011, EULAR 2013 bio) machen Angaben zur Kombinationstherapie¹³ csDMARD und bDMARD.

Bei Nichterreichen des Behandlungsziels und Vorhandensein von ungünstigen Prognosefaktoren sollte zur Therapie mit csDMARD ein zusätzliches bDMARD oder der Wechsel auf ein anderes csDMARD in Betracht gezogen werden (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↓]).

Die Leitlinien DGRh 2012 und DGRh 2011 empfehlen, dass bei unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie eine Kombination mit einem Biologikum eingesetzt werden kann (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]), wobei die Leitlinie DGRh 2011 deutlich macht, dass die Indikationsstellung durch einen Rheumatologen erfolgen sollte (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]). Auch die EULAR 2013 bio stellt fest, dass Patienten, die unzureichend auf MTX beziehungsweise ein anderes csDMARD, ob mit oder ohne Glukokortikoid, ansprechen, eine kombinierte Therapie von bDMARD (TNF- α -Antagonist, Abatacept, TCZ oder ggf. RTX) und MTX erhalten sollen (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↑]). Die Leitlinie CRA 2012 bio empfiehlt für diesen Fall eine Kombination aus MTX und Biologika (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]).

Die Leitlinie ACR 2015 unterstützt diese Aussage für Patienten mit etablierter RA. Wenn diese trotz csDMARD-Monotherapie eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität aufweisen, soll eine Kombinationstherapie (csDMARD + bDMARD) mit einem der TNF- α -Antagonisten, einem Biologikum mit anderem Wirkmechanismus oder Tofacitinib (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]) erfolgen.

¹³ Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Medikamente auch für die in den Leitlinien jeweils genannten Kombinationstherapien zugelassen sind. Nach Information aus einer Stellungnahme zum Vorbericht ist in Deutschland für die Kombination mit bDMARD nur MTX zugelassen.

Für Patienten mit früher RA, die trotz csDMARD-Monotherapie eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität aufweisen, empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 den Gebrauch der Kombination TNF- α -Antagonisten + MTX vor der Nutzung der Kombination Tofacitinib + MTX (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]).

Ist eine Therapie mit MTX bei Patienten mit RA kontraindiziert, kann Rituximab allein oder in Kombination mit Leflunomid eingesetzt werden (BSR 2011 RTX [GoR fehlt, LoE \downarrow]).

Bei Patienten mit etablierter RA, die momentan mit einer TNF- α -Antagonisten-Monotherapie behandelt werden und moderate bis hohe Krankheitsaktivitätslevel aufweisen, wird die zusätzliche Gabe von mindestens 1 csDMARD empfohlen (ACR 2015 [GoR \uparrow , LoE \uparrow]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

5 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE die Empfehlung, dass bei unzureichendem Ansprechen einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinations-therapie) eine Kombination¹³ mit einem bDMARD erfolgen kann. Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen. 2 Leitlinien empfehlen dabei explizit die Kombination von MTX¹⁴ und Biologika. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, dass bei Patienten mit früher RA im Falle einer Kombinationstherapie (csDMARD + bDMARD) die Kombination TNF- α -Antagonisten + MTX prioritär vor der Kombination Tofacitinib + MTX eingesetzt werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung für Patienten, bei denen MTX kontraindiziert ist, Rituximab allein oder in Kombination mit Leflunomid zu verwenden. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass Patienten mit etablierter RA, die unter TNF- α -Antagonisten-Monotherapie weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, zusätzlich mindestens 1 csDMARD erhalten sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

A3.4.4.2.3 Therapie mit bDMARD

9 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2010 bio, BSR 2013 RTX, BSR 2013 TCZ, CRA 2012 bio, DGRh 2012, EULAR 2013 bio, NCCCC 2009, SIGN 2011) machen Angaben zur Therapie mit bDMARD.

Die Indikationsstellung zur Behandlung mit Biologika sollte sich auch nach folgenden Kriterien richten (BSR 2010 bio [GoR fehlt, LoE \downarrow]):

¹⁴ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

- Die mit dem DAS28-Instrument gemessene Krankheitsaktivität beträgt mehr als 3,2 Punkte und der Patient weist mindestens 3 geschwollene und schmerzempfindliche Gelenke auf und
- der Patient hat mindestens 2 Therapieversuche mit DMARD (inklusive MTX) hinter sich (ein Therapieversuch wird in der Leitlinie definiert als Therapie mit mindestens 2 DMARD über 6 Monate in der Standarddosierung).

Der Einsatz von TNF- α -Antagonisten in der Behandlung der schweren, aktiv-entzündlichen und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, welche noch nicht mit MTX oder konventionellen DMARD behandelt wurden, wird nicht empfohlen (SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE \uparrow]).

Patienten mit moderater bis schwerer RA, die eine MTX-Therapie nicht tolerieren, können alternativ eine intravenöse Behandlung mit TCZ (8 mg pro kg) erhalten, um die Krankheitsaktivität zu beherrschen (Zeichen und Symptome der Krankheit zu reduzieren) (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE \uparrow]). Falls es keine Anzeichen einer Unverträglichkeit gegenüber MTX gibt, sollten Patienten mit ungenügendem Ansprechen weiter mit MTX behandelt werden (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE \uparrow]).

Die Leitlinie CRA 2012 bio sieht eine Therapie mit Biologika indiziert für Patienten mit RA, die trotz einer csDMARD-Therapie eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Unter DMARD-Therapie versteht die Leitlinie hierbei Therapieversuche mit mindestens 2 DMARD (eins davon muss MTX gewesen sein) für mindestens 3 Monate bei Maximaldosis in Mono- und Kombinationstherapie (CRA 2012 bio [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Auch die Leitlinie DGRh 2012 empfiehlt eine bDMARD-Therapie bei Patienten, die auf 2 csDMARD (als Mono-, aber auch als Kombinationstherapie) unzureichend ansprechen (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wird von der Leitlinie CRA 2012 bio für Patienten mit RA empfohlen, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie zeigten. Weiter kann unter besonderen Umständen eine TNF- α -Antagonisten-Therapie auch bei DMARD-naiven Patienten eingeleitet werden, wenn sie eine hohe Krankheitsaktivität und ungünstige prognostische Faktoren aufweisen oder eine csDMARD-Therapie kontraindiziert ist (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow]).

Bei Patienten mit früher RA, die trotz csDMARD-Monotherapie (mit oder ohne Glukokortikoide) weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wird der Wechsel auf einen TNF- α -Antagonisten oder Nicht-TNF- α -Biologika empfohlen (mit oder ohne MTX) (ACR 2015 [GoR \uparrow , LoE \downarrow]). Die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt jedoch, eine TNF- α -Antagonisten-Monotherapie prioritär vor einer Tofacitinib-Monotherapie einzusetzen (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]).

Für Patienten mit RA, die unzureichend auf ein csDMARD- oder einen TNF- α -Antagonisten ansprechen, werden Abatacept (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow]) oder TCZ (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow]) empfohlen.

Bei Versagen des ersten Therapieversuchs mit bDMARD sollte auf ein anderes bDMARD umgestellt werden. Bei Versagen des Therapieversuchs mit TNF- α -Antagonisten sollte auf einen anderen TNF- α -Antagonisten oder ein Biologikum mit abweichendem Wirkmechanismus (die Leitlinie DGRh 2012 nennt explizit Abatacept, RTX und TCZ) umgestellt werden (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE \uparrow]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE \uparrow]). Tofacitinib sollte erst erwogen werden, wenn alle Behandlungsversuche mit anderen Biologika ergebnislos geblieben sind (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE \uparrow]).

Sollte ein Therapieversuch mit einem TNF- α -Antagonist wegen unzureichender Wirkung oder Toxizität abgebrochen worden sein, empfiehlt die Leitlinie CRA 2012 bio folgende Optionen: (i) Wechsel auf einen anderen TNF- α -Antagonist (CRA 2012 bio [GoR \downarrow , LoE \uparrow]), (ii) Wechsel auf ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus (Abatacept, RTX oder TCZ) (CRA 2012 bio [GoR \downarrow , LoE \uparrow]) oder (iii) zusätzliche Gabe von MTX (oder ein anderes csDMARD), wenn der TNF- α -Antagonist in Monotherapie verabreicht wurde (CRA 2012 bio [GoR \downarrow , LoE fehlt]).

Die Leitlinie ACR 2015 gibt weitere Empfehlungen speziell für Patienten mit etablierter RA. Sollte die Krankheitsaktivität trotz TNF- α -Antagonisten-Monotherapie moderat bis hoch bleiben, empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Nicht-TNF- α -Biologika (mit oder ohne MTX) anstelle weiterer Therapieversuche mit TNF- α -Antagonisten (mit oder ohne MTX) (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Weiter sollten Nicht-TNF- α -Biologika (mit oder ohne MTX) auch vor einem Therapieversuch mit Tofacitinib (mit oder ohne MTX) eingesetzt werden (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Sollte auch ein Therapieversuch mit einem Nicht-TNF- α -Antagonisten die Krankheitsaktivität nicht auf ein niedriges Level reduzieren, empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 einen Therapieversuch mit einem anderen Nicht-TNF- α -Biologikum (mit oder ohne MTX), bevor Tofacitinib zum Einsatz kommt (mit oder ohne MTX) (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]).

Für Patienten mit RA, bei denen Therapieversuche mit 2 verschiedenen TNF- α -Antagonisten unzureichende Ergebnisse lieferten, wird die Therapie mit Biologika anderer Wirkweisen (Abatacept, RTX oder TCZ) empfohlen (CRA 2012 bio [GoR \downarrow , LoE fehlt]). Eine ähnliche Empfehlung ist der Leitlinie ACR 2015 zu entnehmen. Dort wird für Patienten mit etablierter RA und moderater bis hoher Krankheitsaktivität nach mehrfachen (mindestens 2) Therapieversuchen mit TNF- α -Antagonisten der Wechsel auf ein Nicht-TNF- α -Biologikum (mit oder ohne MTX) empfohlen anstelle weiterer Therapieversuche mit TNF- α -Antagonisten oder Tofacitinib (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Sollte der Einsatz von Nicht-TNF- α -Antagonisten nicht möglich sein, empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 die Gabe von Tofacitinib (mit oder ohne MTX) (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]).

Weisen Patienten mit etablierter RA trotz Therapie mit mindestens 1 TNF- α -Antagonisten oder mindestens 1 Nicht-TNF- α -Biologikum weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität auf, empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 erst einen Therapieversuch mit einem anderen Nicht-TNF- α -Antagonisten (mit oder ohne MTX) (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]). Sollte dieser Versuch nicht zu einer Reduzierung der Krankheitsaktivität führen, kann Tofacitinib (mit oder ohne MTX) eingesetzt werden (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]).

Die Leitlinie DGRh 2012 empfiehlt, bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die bisher in der Therapie verwendeten csDMARD oder bDMARD weitere DMARD und immunmodulierende Therapieverfahren in Erwägung zu ziehen (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE ↓]).

2 Leitlinien befassen sich speziell mit der Indikationsstellung für Rituximab. Die Leitlinie BSR 2011 RTX stellt fest, dass vor einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten eine Therapie mit RTX erfolgen kann. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen TNF- α -Antagonisten kontraindiziert sind (BSR 2011 RTX [GoR ↑, LoE ↑]). Auch RA-Patienten mit Krankheitsaktivität, bei denen ein Therapieerfolg unter einer Behandlung mit einem oder mehreren Biologika ausgeblieben ist und die eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten nicht tolerieren oder bei denen sie gar kontraindiziert ist, sollten mit RTX behandelt werden. Die Leitlinie besagt weiterhin, dass dabei jedoch beachtet werden sollte, dass eine Therapie mit RTX bei Patienten mit positivem Rheumafaktor oder Anti-CCP-Ak-Wert effektiver ist als bei Patienten ohne diese Antikörper (BSR 2011 RTX [GoR ↑, LoE ↑]). Von der Leitlinie CRA 2012 bio wird RTX als das Mittel der Wahl für Patienten mit positivem Rheumafaktor empfohlen, sollten Therapieversuche mit DMARD oder TNF- α -Antagonisten ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]). Die Indikation zu einem zweiten Behandlungszyklus mit RTX wird anhand einer persistierenden Synovitis gestellt, da im Intervall zwischen den Behandlungszyklen keine Krankheitsschübe („flares“) zu erwarten sind (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE fehlt]).

Sollten Therapieversuche mit Abatacept, RTX oder TCZ ebenfalls scheitern, können folgende Optionen in Betracht gezogen werden: (i) Wechsel auf ein weiteres Biologikum, welches noch nicht eingesetzt wurde, (ii) zusätzliche Gabe oder Wechsel auf ein csDMARD, welches noch nicht eingesetzt wurde, oder (iii) Einschluss des Patienten mit RA in eine klinische Studie mit neuem Wirkstoff. Für all diese Optionen gibt es jedoch keine Evidenzen beziehungsweise Studiendaten (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]).

Auf der Grundlage einer Abwägung von klinischem Nutzen und Kosten wird Anakinra nicht für die Behandlung der RA empfohlen, außer im Kontext von kontrollierten Langzeitstudien (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Der Gesundheitszustand von Patienten, deren laufende Anakinratherapie unerwartet beendet wird, könnte sich verschlechtern. Daher wird empfohlen, die laufende Behandlung so lange fortzuführen, bis Patient und behandelnder Facharzt ein Absetzen für angemessen halten (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Eine

Kombination aus TNF- α -Antagonist und Anakinra sollte in der Behandlung von RA nicht zum Einsatz kommen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zur Indikation einer Behandlung mit Biologika und nennt Kriterien, die erfüllt werden müssen. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem LoE eine negative Empfehlung, dass eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit schwerer, aktiv-entzündlichen und fortschreitender RA nicht angezeigt ist, wenn zuvor noch nicht mit MTX¹⁵ oder anderen csDMARD behandelt wurde. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung, dass TCZ (intravenös) zur Therapie bei Patienten mit moderater bis schwerer RA nur bei MTX-Unverträglichkeit angezeigt ist. Liegt keine Unverträglichkeit vor, sollte die MTX¹⁵-Therapie weitergeführt werden. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE die Empfehlung, dass ein Wechsel auf eine Biologika-Monotherapie bei Patienten mit RA angezeigt ist, die trotz mehrmonatiger csDMARD-Therapie eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Aufgrund der niedrigen GoR oder LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass eine TNF- α -Antagonisten-Therapie für Patienten mit RA und unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie angezeigt ist. Auch bei DMARD-naiven Patienten kann eine TNF- α -Antagonisten-Therapie angezeigt sein, wenn sie eine hohe Krankheitsaktivität und ungünstige prognostische Faktoren aufweisen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass bei Patienten mit früher RA, die trotz csDMARD-Monotherapie weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Wechsel auf TNF- α -Antagonisten oder Nicht-TNF- α -Biologika angezeigt ist. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, dass, falls bei Patienten mit früher RA ein Wechsel auf ein bDMARD notwendig wird, prioritär eine TNF- α -Antagonisten- vor einer Tofacitinib-Monotherapie eingesetzt werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

¹⁵ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis zugelassen (siehe exemplarisch [30-32]).

3 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE Empfehlungen zum Wechsel von TNF- α -Antagonisten auf Biologika mit anderen Wirkmechanismen beziehungsweise andere TNF- α -Antagonisten, sollte die gewünschte klinische Wirkung ausbleiben oder wegen schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlung für Patienten mit etablierter RA, die unter TNF- α -Antagonisten-Monotherapie weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, Nicht-TNF- α -Biologika einzusetzen, bevor ein Therapieversuch mit anderen TNF- α -Antagonisten oder Tofacitinib unternommen wird. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR die Empfehlung, Patienten mit etablierter RA, die unter Nicht-TNF- α -Biologika-Therapie weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, mit einem anderen Nicht-TNF- α -Biologikum zu therapieren, bevor ein Therapieversuch mit Tofacitinib unternommen wird. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlung, bei weiterhin hoher Krankheitsaktivität trotz mehrfacher Therapieversuche mit TNF- α -Antagonisten einen Wechsel auf Biologika anderer Wirkweisen durchzuführen. Aufgrund der niedrigen GoR ist die Empfehlung für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlung, bei Patienten mit etablierter RA, die nach der Therapie mit mindestens 1 TNF- α -Antagonisten- beziehungsweise 1 Nicht-TNF- α -Biologikum weiterhin eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen, einen weiteren Therapieversuch mit Nicht-TNF- α -Biologika (mit oder ohne MTX) zu versuchen. Aufgrund der niedrigen GoR ist die Empfehlung für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE die Empfehlung, dass, wenn alle Behandlungsversuche mit biologischen DMARD ausgeschöpft wurden und sich keine klinische Besserung eingestellt hat, ein Wechsel auf Tofacitinib¹⁶ erwogen werden sollte. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung, weitere DMARD und immunmodulierende Therapieverfahren in Erwägung zu ziehen, sollten die bisherigen Therapieversuche mit csDMARD und bDMARD nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik geführt haben. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

¹⁶ Tofacitinib ist in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [33,34].

2 Leitlinien geben mit hohem GoR Empfehlungen für eine Therapie speziell mit RTX¹⁷. So ist eine Behandlung angezeigt bei Rheumafaktor-positiven Patienten oder Kontraindikationen gegen TNF- α -Antagonisten. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, die Indikation für ein 2. Behandlungsintervall mit RTX in Abhängigkeit von der Persistenz der Synovitis zu stellen. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Therapie mit Anakinra. Anakinra wird nicht für die Behandlung von RA empfohlen. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

A3.4.4.2.4 Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD-Therapie

11 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2010 antiTNF, BSR 2010 bio, BSR 2011 RTX, BSR 2013 TCZ, DGRh 2012, CRA 2012 bio, EULAR 2013 bio, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur Durchführung (inklusive Dosisreduktion), zum Monitoring und zu Sicherheitsaspekten der Therapie mit DMARD.

csDMARD

Vor einer MTX-Therapie sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: (i) großes Blutbild (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE fehlt]), (ii) Leber- (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↑]) und Nierenwerte (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE fehlt]) und (iii) eine Röntgenthoraxaufnahme (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE fehlt]). Bei Patienten mit RA sollte außerdem ein HBV- bzw. HCV-Test (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]) beziehungsweise bei Hochrisiko-Patienten ein HIV-Test (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]) erfolgen. Die Leitlinie ACR 2015 ist in ihren Empfehlungen etwas ausführlicher; je nach Länge der Behandlung mit MTX sollte ein großes Blutbild gemacht sowie die Leber- und Nierenwerte kontrolliert werden. Bei einer Behandlung von weniger als 3 Monaten sollten die Werte alle 2 bis 4 Wochen, bei einer Behandlungsdauer zwischen 3 und 6 Monaten alle 8 bis 12 Wochen und bei einer Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten alle 12 Wochen kontrolliert werden. Für Leflunomid und Sulfasalazin gelten dieselben Zeitintervalle. Bei einer Behandlung mit Hydroxychloroquin empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 keine weiteren Kontrolluntersuchungen nach Therapiebeginn (ACR 2015 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die jeweilige Dosierung von MTX sollte immer für jeden Patienten individuell erfolgen (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]). Die MTX-Gabe sollte oral oder parenteral erfolgen und relativ schnell auf die übliche Maximaldosis von 25 mg pro Woche erhöht werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit einer oralen Verabreichung sollte eine parenterale Gabe in Betracht gezogen werden (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]).

¹⁷ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].

Aufgrund der Toxizität der DMARD sollte die Behandlung von einem Rheumatologen initiiert werden (RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Ein regelmäßiger Kontakt zwischen Hausarzt und Spezialist ist unerlässlich. Rheumatologischen Fachpflegekräften kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Überwachung der Toxizität sollte sich nach den Vorgaben des „British National Formulary“ und dem Beipackzettel der Hersteller richten (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Bei Patienten, die auch nach Absetzen von NSAR und Glukokortikoiden in der Remission verbleiben, wird empfohlen, eine Reduktion der bDMARD- / csDMARD-Dosis zu versuchen. Jedoch nur unter Vorbehalt und nach enger Absprache zwischen Patient und Arzt (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Bei Patienten mit langfristiger Remission sollte eine vorsichtige Dosisreduktion des csDMARD und / oder des Biologikums erwogen werden. Dies sollte jedoch zwischen Arzt und Patient besprochen und gemeinsam entschieden werden (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE ↓]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE ↓]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt], SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Für jeden Patienten mit RA, bei dem die Dosis der DMARD / Biologika reduziert oder abgesetzt wird, sollten Vorkehrungen für eine zeitnahe Wiedervorstellung getroffen werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Bei ersten Rezidivzeichen sollte die Ausgangsdosis wieder aufgenommen werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Auch die Leitlinie ACR 2015 gibt Empfehlungen zum Vorgehen bei Remission oder bei niedriger Krankheitsaktivität, jedoch speziell für Patienten mit etablierter RA. So empfiehlt die Leitlinie die Weiterführung der DMARD-Therapie, wenn der Patient eine niedrige Krankheitsaktivität aufweist (ACR 2015 [GoR ↑, LoE fehlt] und [GoR ↑, LoE ↑]). Befindet der Patient sich hingegen in Remission, ist eine Dosisreduktion angezeigt (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓] und [GoR ↓, LoE ↓]). Eine vollständige Einstellung der RA-Therapie wird hingegen nicht empfohlen (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]).

Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt, nach Zufügen von neuen Medikamenten zum Behandlungsplan von Patienten mit etablierter RA die ursprüngliche Medikation zu reduzieren oder abzusetzen, sobald die Symptome gut kontrolliert sind (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 nennt weitere Punkte ohne Angabe von GoR und LoE, die bei einer Behandlung mit csDMARD beachtet werden sollten (Good Practice Points). Für den Fall, dass die Überweisung an einen rheumatologischen Fachspezialisten nicht möglich ist, könnte die Therapie mit MTX oder Sulfasalazin begonnen werden, je nach der individuellen Präferenz des Patienten und seinen Komorbiditäten. Es sollte, so bald wie möglich, ein rheumatologischer Fachspezialist hinzugezogen werden. Auf die Dosierung und den Überwachungszeitplan sollte geachtet werden. Zum Beispiel wird MTX einmal wöchentlich oral gegeben, mit einer Folsäuregabe am Folgetag. Mindestens einmal monatlich sollten das Blutbild und die Leberwerte kontrolliert werden. Ärzte und Patienten müssen regelmäßig

mithilfe von klinischen und Laboruntersuchungen auf Zeichen und Symptome von Toxizität achten, da es zu ernsthaften Nebenwirkungen kommen kann. Die DMARD-Therapie sollte bei Frauen überprüft werden, die (i) eine Schwangerschaft planen, (ii) schwanger sind oder (iii) stillen. Zum Beispiel gibt es Belege, dass eine Behandlung mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin gefahrlos durchgeführt werden kann. MTX und Leflunomid sollten in der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Es gibt einige Belege, dass Männer mit Kinderwunsch das MTX ca. 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft absetzen sollten. Die Wirksamkeit der Behandlung sollte kontinuierlich anhand folgender Parameter überprüft werden: BSG / CRP, Anzahl der schmerzhaften oder geschwollenen Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit und die ATL. Der Alkoholgenuss sollte besprochen werden, da das Risiko einer Leberzirrhose mit übermäßigem Alkoholgenuss in Kombination mit MTX signifikant ansteigt. Zu einer Raucherentwöhnung wird geraten.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zu Untersuchungen, welche vor und während einer MTX-Therapie durchgeführt werden sollten. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu Untersuchungen, die während Therapien mit Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin durchgeführt werden sollten. Aufgrund der fehlenden Angaben zum GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

1 Leitlinie gibt mit hohen GoR die Empfehlungen, dass eine MTX¹⁸-Dosierung für jeden Patienten individuell berechnet werden sollte und dass zwischen einer oralen und parenteralen Verabreichung entschieden werden kann. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, dass die DMARD-Therapie durch einen Rheumatologen initiiert beziehungsweise mitbetreut werden sollte. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass Patienten mit RA nach Absetzen von NSAR und / oder Glukokortikoiden in Remission bleiben, eine Reduktion der konventionellen oder bDMARD erwogen werden kann. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohen GoR die Empfehlung, dass, sollte ein Patient mit etablierter RA eine niedrige Krankheitsaktivität aufweisen, die csDMARD- beziehungsweise bDMARD-Therapie weiterzuführen ist. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

¹⁸ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA beziehungsweise es hat nur ein Teil der pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung für alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis (siehe exemplarisch [30-32]).

5 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE die Empfehlung, bei Patienten mit längerfristiger Remission eine Dosisreduzierung der csDMARD und / oder bDMARD vorzunehmen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE ist die Empfehlung für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR eine Empfehlung gegen die vollständige Einstellung der RA-Therapie bei Patienten mit etablierter RA in Remission. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass nach Zufügen von neuen Medikamenten die bisher gegebenen Medikamente reduziert beziehungsweise abgesetzt werden sollten, sobald die Symptome unter Kontrolle sind. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

bDMARD

Eine Behandlung von Patienten mit Biologika sollte nur weitergeführt werden, wenn nach der ersten 6-monatigen Therapie eine angemessene Reaktion auf die Behandlung nachgewiesen werden kann. Die Leitlinie BSR 2010 bio definiert eine angemessene Reaktion mithilfe der EULAR-Response-Kriterien und besagt, dass eine gute oder mäßige Besserung eine angemessene Reaktion auf eine Biologikatherapie ist (BSR 2010 bio [GoR ↓, LoE ↓]).

Trotz nachgewiesener Wirksamkeit in der initialen Therapiephase sollte die TNF- α -Antagonisten-Therapie bei Patienten mit RA spätestens alle 6 Monate mit dem DAS28-Instrument überprüft werden. Es wird empfohlen, dass die TNF- α -Antagonisten-Therapie eingestellt wird, wenn eine angemessene Reaktion nachweisbar ist (BSR 2010 bio [GoR ↓, LoE ↓]).

Vor einer Therapie mit Biologika sollte routinemäßig ein großes Blutbild und die Kontrolle der Leber- und Nierenwerte sowie ein HBV beziehungsweise HCV-Screening und bei Hochrisikopatienten ein HIV-Test erfolgen. Bei geplanter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten, Abatacept und TCZ wird zusätzlich ein Screening auf Tuberkulose gefordert. Weiter empfiehlt die Leitlinie, vor einer geplanten TNF- α -Antagonisten-Therapie den ANA-Titer zu bestimmen (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]).

Die regelmäßige Überprüfung des großen Blutbildes wird für alle Patienten mit RA unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten (Mono- und Kombinationstherapie mit anderen DMARD) empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zu Maßnahmen, die vor einer Biologikatherapie durchgeführt werden sollten. Ebenso werden Empfehlungen zum Monitoring gegeben. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Tocilizumabtherapie

Für eine Tocilizumabbehandlung sind besondere Vorkehrungen zu treffen: Vor Therapiebeginn mit TCZ sollten Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride kontrolliert werden und bei Werten außerhalb der Norm leitliniengerecht behandelt werden (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE ↓]). Nach 3 Monaten Therapie mit Tocilizumab sollten die Werte nochmals kontrolliert werden und bei Bedarf (Normabweichung) therapiert werden. Weitere Kontrollen sollten sich nach den lokalen Gegebenheiten und dem Risikoprofil des Patienten richten (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE ↓]).

Weiterhin haben Patienten, die mit TCZ behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für eine Neutropenie. Daher wird ein 4-wöchiges Monitoring der Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Blut für die ersten 6 Behandlungsmonate empfohlen. Sollte es in diesem Zeitraum zu keiner klinisch relevanten Neutropenie kommen, kann die Frequenz der Kontrollen reduziert werden. Bei Bedarf kann eine begleitende Therapie mit einem anderen DMARD eingeleitet werden (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Die Blutuntersuchung sollte jeweils in der Woche vor der nächsten TCZ-Infusion erfolgen (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Die Leitlinie BSR 2013 TCZ empfiehlt weiter, dass sowohl die Patienten als auch deren Hausärzte über das erhöhte Risiko einer Neutropenie bei einer Behandlung mit TCZ aufgeklärt werden sollten. Auch wenn der Zusammenhang zwischen Neutropenie und Sepsis nicht belegt ist, sollte eine sofortige Blutuntersuchung veranlasst werden, wenn der Patient Fieber entwickelt, und eine adäquate Neutropenietherapie begonnen werden, sollte die Blutuntersuchung eine moderate beziehungsweise schwere Neutropenie bestätigen (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]).

Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten, die TCZ als Monotherapie oder in Kombination mit anderen DMARD erhalten, regelmäßig alle 4 Wochen kontrolliert werden. Nach 6 Monaten ohne auffällige Leberwerte kann das Kontrollintervall bei Patienten mit Monotherapie vergrößert werden; die Leitlinie nennt hier ein Intervall von alle 2 bis 3 Monate. Bei Patienten mit Kombinationstherapie ist die Wahrscheinlichkeit für abweichende Leberfunktionen erhöht, daher wird empfohlen, die 4-wöchige Kontrolle der Leberwerte bis zum Ende der Kombinationstherapie fortzuführen. Die Blutuntersuchung sollte jeweils in der Woche vor der nächsten TCZ-Infusion erfolgen (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Der Effekt anderer lebertoxischer Präparate und von Alkoholkonsum auf Patienten mit TCZ-Behandlung wurde noch nicht untersucht. Dennoch empfiehlt die Leitlinie, dass lebertoxische Präparate nur zurückhaltend verschrieben werden, besonders wenn die Patienten eine Kombinationstherapie aus TCZ und MTX erhalten. Die Empfehlungen bezüglich des Alkoholkonsums sollten sich an den Handlungsempfehlungen für Patienten unter MTX-Therapie orientieren (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten mit RA unter TCZ-Behandlung, die sich einer geplanten Gelenkersatz-Operation unterziehen, wird eine 4-wöchige Therapieunterbrechung empfohlen, um das Infektionsrisiko zu reduzieren (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Nach Aussage der Leitlinie ist bei diesen Patienten eine engmaschige und ausführliche Infektionskontrolle vonnöten. Dabei sollte sich nicht nur auf Blutuntersuchungen (CRP) und Temperatur verlassen werden, sondern alle

klinischen Zeichen einer Entzündung aufmerksam betrachtet werden. Schon der kleinste Anstieg bei den Blut- oder Temperaturwerten sollte eine weiterführende Prüfung zur Folge haben. In Absprache mit dem operativen Team kann die TCZ-Behandlung weitergeführt werden, sobald die Wunde verheilt und eine Infektion ausgeschlossen ist. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung zwischen möglicher Infektion und verzögerter Wundheilung durch eine TCZ-Therapie sollte stets erfolgen (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Im Falle von nicht orthopädischen Eingriffen sollte denselben Empfehlungen gefolgt werden, auch wenn die Datenlage dazu nicht ausreichend ist (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Wegen des potenziellen Risikos einer Darmperforation sollte bei Patienten mit Darmoperationen besondere Vorsicht walten (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zum Monitoring und spezifische Sicherheitsaspekte bei Patienten mit RA unter Tocilizumabtherapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Rituximabtherapie

Auch für die Einleitung und Überwachung einer Behandlung mit RTX werden spezifische Empfehlungen gegeben: Der Therapieerfolg einer Behandlung mit RTX sollte nicht vor der 16. Woche, idealerweise erst 24 Wochen nach Beginn der Therapie überprüft werden. Sollte nicht zumindest eine moderate Verbesserung (gemessen anhand der EULAR-Kriterien) eingetreten sein, wird ein Abbruch der Therapie mit RTX empfohlen (BSR 2011 RTX [GoR ↑, LoE ↑]). Eine erneute Behandlung mit RTX kann indiziert sein, wenn der positive Effekt der ersten Behandlung rückläufig ist. Generell sollte die Dauer einer RTX-Infusionstherapie nicht weniger als 24 Wochen betragen (BSR 2011 RTX [GoR fehlt, LoE ↓]).

Vor Beginn einer RTX-Therapie bei Patienten mit RA sollte Etanercept 4 Wochen vorher und Adalimumab und Infliximab sollten mindestens 8 Wochen vorher abgesetzt werden (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]). Im Anschluss an eine RTX-Therapie sollte eine Therapie mit Biologika nur unter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen begonnen werden (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]). Vor Beginn einer RTX-Therapie, 4 bis 6 Monate nach Therapieende, aber auch vor einer erneuten Behandlung sollten die Immunglobulin-Werte im Blut kontrolliert werden. Bei einem niedrigen IgG-Wert unter 6g pro l besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, worüber der Patient entsprechend aufgeklärt werden sollte (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]). Die Entscheidung für eine erneute RTX-Therapie bei Patienten mit RA sollte anhand klinischer Kriterien getroffen werden und nicht auf dem B-Lymphozyten-Wert basieren (BSR 2011 RTX [GoR fehlt, LoE ↓]).

Bei stark immungeschwächten Patienten mit RA oder aktueller Infektion ist eine Therapie mit RTX kontraindiziert. Auch sollte RTX nur unter Vorbehalt bei Patienten mit chronischen Infektionen oder Krankheiten eingesetzt werden, die zu Infektionen neigen (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten mit RA, die noch keine Pneumokokkenimpfung erhalten haben, sollten diese idealerweise 4 bis 6 Wochen vor Beginn einer Therapie mit RTX bekommen (BSR 2011 RTX [GoR fehlt, LoE ↓]). Auch die Influenzaimpfung sollte vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Die jährliche Auffrischung der Influenzaimpfung sollte nach Möglichkeit so gelegt werden, dass die Impfung in den Zeitraum fällt, wenn sich der B-Lymphozyten-Wert gerade wieder erholt (BSR 2011 RTX [GoR fehlt, LoE ↓]).

Ein Screening auf Hepatitis B und C sollte bei allen Patienten vor einer RTX-Therapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit Hepatitis B sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Eine RTX-Therapie kann bei angemessener antiviraler Therapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit Hepatitis C kann ebenfalls eine RTX-Therapie durchgeführt werden, jedoch verweist die Leitlinie auf schwere Infusionsreaktionen bei bis zu 25 % der Patienten mit RA. Daher sollte die Hepatitis-Serologie bei allen Patienten mit aktueller HBV und HCV oder überstandener Infektion überwacht werden (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]).

Sollte bei Patienten mit RA der Verdacht auf eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bestehen, muss die aktuelle Behandlung oder geplante Therapien mit RTX abgebrochen werden. Dies gilt auch für alle anderen Immunsuppressiva (BSR 2011 RTX [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass der Therapieerfolg einer Rituximab¹⁹-Behandlung nicht vor 16 Wochen, idealerweise erst 24 Wochen nach Therapiebeginn überprüft werden sollte. Wenn zu diesem Zeitpunkt keine Verbesserung zu verzeichnen ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur Durchführung, zum Monitoring und zu spezifischen Sicherheitsaspekten einer Rituximabtherapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

A3.4.4.2.3 Indikationsstellung mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten

4 Leitlinien (ACR 2015, BSR 2010 antiTNF, BSR 2013 TCZ, CRA 2012 safety) machen Aussagen zu spezifischen Krankheitskonstellationen und Komorbiditäten.

Malignome

In der Leitlinie BSR 2010 antiTNF wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen in ihrer Anamnese eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten nur unter

¹⁹ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].

Vorbehalt erhalten sollten (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]). Auch die Leitlinie CRA 2012 safety macht Einschränkungen: Hier wird empfohlen, Patienten mit RA und malignen Hauttumoren (außer Melanomen) (GoR ↓, LoE ↓) beziehungsweise soliden Tumoren (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]) in der Anamnese mit klassischen DMARD zu behandeln. TNF- α -Antagonisten (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]) und die übrigen Biologika (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]) sollten nur unter Vorbehalt eingesetzt werden. Die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt bei behandelten oder unbehandelten Hauttumoren (Nichtmelanome und Melanome), csDMARD anstelle von bDMARD oder Tofacitinib einzusetzen (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]).

Behandelte solide Tumoren in der Anamnese von Patienten mit RA haben laut der Leitlinie ACR 2015 keinen Einfluss auf die Auswahl der Medikamente. Die Leitlinie empfiehlt, den Therapieempfehlungen für Patienten mit RA zu folgen (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten mit RA und behandelten lymphoproliferativen Malignomen sollten nach Empfehlung der Leitlinie ACR 2015 vorrangig mit RTX statt TNF- α -Antagonisten therapiert werden (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]). Sollte dies nicht möglich sein, wird empfohlen, der Therapie mit csDMARD-Kombinationen, Abatacept oder Tocilizumab den Vorzug zu geben vor einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]). Eine ähnlich lautende Empfehlung findet sich in der Leitlinie CRA 2012 safety, die empfiehlt, für RA-Patienten mit Lymphom in der Anamnese Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und RTX zur Behandlung einzusetzen. Eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wird nicht empfohlen. Andere DMARD sollten nur unter Vorbehalt eingesetzt werden (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]).

Vor Beginn einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, dass nach der aktuellen Datenlage eine TNF- α -Antagonisten-Therapie nicht mit einem erhöhten Gesamtrisiko (im Vergleich zu Patienten ohne TNF- α -Antagonisten-Therapie) für Tumorerkrankungen einhergeht. Eine erhöhte Wachsamkeit wird jedoch empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↑, LoE ↑]). Lediglich für einige Arten von Hautkrebs (Hautkrebs außer Melanomen lt. Hintergrundtext der Leitlinie) kann ein erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass Patienten ihren behandelnden Arzt über alle persistierenden Hautveränderungen beziehungsweise Läsionen informieren (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Besteht der Verdacht auf eine bösartige Tumorerkrankung, sollte eine umfassende Abklärung erfolgen. Wird der Verdacht bestätigt, sollte die Behandlung mit TNF- α -Antagonisten abgebrochen werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]). Da die Auswirkungen einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten auf Präkanzerosen, wie z. B. Barrett-Ösophagus, Zervix-Dysplasie und große Darmpolypen unklar ist, sollten sie nur unter Vorbehalt bei diesen Patienten durchgeführt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]). Die Leitlinie CRA 2012 safety empfiehlt bei Patienten mit einer aktiven (aktuellen) Krebserkrankung, die Therapie mit DMARD zu verschieben oder abubrechen, solange die Patienten eine Chemo-

oder Radiotherapie erhalten. Die jeweilige Behandlung sollte jedoch mit dem behandelnden Krebspezialisten und dem Patienten besprochen bzw. abgesprochen werden (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE die Empfehlung, dass Patienten mit einer bösartigen Tumorerkrankung in ihrer Anamnese nur unter Vorbehalt mit einer TNF- α -Antagonisten-Therapie behandelt werden sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlung, dass Patienten mit malignen Hauttumoren in der Anamnese vorrangig mit csDMARD behandelt werden sollten. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur DMARD-Therapie bei Patienten mit soliden Tumoren in der Anamnese. 1 Leitlinie empfiehlt eine Therapie mit bDMARD nur unter Vorbehalt, während die andere Leitlinie die Patienten entsprechend den Leitlinienempfehlungen für Patienten mit RA zu therapieren empfiehlt. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Therapie der RA mit RTX²⁰ bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen in der Anamnese. Alternativ wird eine Therapie mit csDMARD-Kombinationen, Abatacept oder TCZ vorrangig vor einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten empfohlen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE Empfehlungen, den Patienten vor Behandlung mit TNF- α -Antagonisten über den Zusammenhang dieser Therapie mit Tumorerkrankungen aufzuklären und Wachsamkeit walten zu lassen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur DMARD-Therapie, insbesondere mit TNF- α -Antagonisten, bei Patienten mit Verdacht auf oder einer aktuellen Krebserkrankung. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Herzinsuffizienz

Laut der Leitlinie BSR 2010 antiTNF wird für Patienten mit RA und Herzinsuffizienz-NYHA-Stadium III / IV der Einsatz von TNF- α -Antagonisten nicht empfohlen. Patienten im NYHA-Stadium I / II sollten nur unter Vorbehalt eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhalten (BSR 2010 antiTNF [GoR ↑, LoE ↑]). Sollte sich unter einer TNF- α -Antagonisten-Therapie eine Herzinsuffizienz entwickeln oder es zu einer Symptomverschlechterung

²⁰ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [35].

kommen, sollte die Therapie unterbrochen werden (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]). Die Leitlinie ACR 2015 gibt keine klare Negativempfehlung zum Einsatz von TNF- α -Antagonisten, jedoch sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorrangig csDMARD, Nicht-TNF- α -Biologika oder Tofacitinib vor TNF- α -Antagonisten zum Einsatz kommen (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]). Sollte es unter TNF- α -Antagonisten-Therapie zu einer Symptomverschlechterung kommen, wird ein Wechsel auf csDMARD, Nicht-TNF- α -Biologika oder Tofacitinib empfohlen, bevor ein anderer TNF- α -Antagonist eingesetzt wird (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Therapie bei Patienten mit RA und Herzinsuffizienz. 1 Leitlinie spricht sich explizit gegen den Einsatz von TNF- α -Antagonisten aus ((NYHA)-Stadium III / IV) und dafür, bei Patienten im (NYHA)-Stadium I / II diese mit Bedacht einzusetzen. Eine andere Leitlinie empfiehlt, vorrangig csDMARD, Nicht-TNF- α -Biologika oder Tofacitinib²¹ vor TNF- α -Antagonisten einzusetzen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen für den Fall, dass sich unter TNF- α -Antagonisten-Therapie eine Herzinsuffizienz entwickelt oder es zu einer Symptomverschlechterung kommt. Die Therapie sollte dann unterbrochen werden oder es sollte auf ein anderes Medikament (vorrangig csDMARD, Nicht-TNF- α -Biologika oder Tofacitinib) umgestellt werden. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Impfungen

Die Leitlinie ACR 2015 gibt Empfehlungen zu folgenden Impfungen: (i) Pneumokokkenimpfung, (ii) Influenzaimpfung, (iii) Hepatitis-B-Impfung, (iv) Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) und (v) Herpes-Zoster-Impfung. Bei (i), (ii), (iii) und (iv) handelt es sich um Totimpfstoffe und bei (v) um einen Lebendimpfstoff. Die Leitlinie unterscheidet zum einen zwischen Therapien (DMARD-Monotherapie, DMARD-Kombinationstherapie, TNF- α -Antagonisten und Nicht-TNF- α -Antagonisten Biologika) und zum anderen dazwischen, ob der jeweilige Patient bereits eine RA-Therapie erhält oder noch davorsteht.

Vor Behandlungsbeginn der RA mit den nachfolgenden Therapien:

- csDMARD-Monotherapie: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])
- Therapie mit csDMARD-Kombination: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR

²¹ Tofacitinib ist in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen [33,34].

2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])

- Therapie mit TNF- α -Antagonisten: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓])
- Therapie mit Nicht-TNF- α -Biologika: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓])

Während der Behandlung einer RA mit den nachfolgenden Therapien:

- csDMARD-Monotherapie: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])
- Therapie mit csDMARD-Kombination: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]), HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt]) und Herpes-Zoster-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])
- Therapie mit TNF- α -Antagonisten: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]) und HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])
- Therapie mit Nicht-TNF- α -Biologika: Pneumokokkenimpfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE fehlt]), Influenzaimpfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE fehlt]), Hepatitis-B-Impfung (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]) und HPV-Impfung (ACR 2015 [GoR ↓, LoE fehlt])

Eine Herpes-Zoster-Impfung wird während einer TNF- α -Antagonisten- und Nicht-TNF-Biologika-Behandlung nicht empfohlen (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]; [GoR ↓, LoE ↓]). Für Patienten mit RA im Alter von 60 Jahren oder mehr kann, nach Empfehlung der Leitlinie CRA 2012 safety, eine Herpes-Zoster-Impfung hingegen angezeigt sein (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]).

Vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wird bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil eine Hepatitis-B-Impfung empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]; CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]), dabei bezieht sich die Empfehlung der CRA 2012 safety auf alle Patienten, die mit csDMARD und Biologika therapiert werden.

Nach Empfehlung der Leitlinie BSR 2013 TCZ sollte allen Patienten unter einer Behandlung mit TCZ eine jährliche Influenzaimpfung empfohlen werden (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE

↓]). Die gleiche Empfehlung wird auch für die Pneumokokkenimpfung ausgesprochen, auch wenn die Evidenzlage unklar ist (BSR 2013 TCZ [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Auch wenn es unter einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten (besonders wenn in Kombination mit MTX verabreicht) nur zu einer abgeschwächten Immunantwort kommen kann, werden sowohl Influenza- als auch Pneumokokkenimpfungen empfohlen; es sei denn, es liegen spezifische Kontraindikationen vor. Diese Empfehlung schließt auch Impfkampagnen im Rahmen besonderer Influenzaausbrüche, wie z. B. die Schweinegrippe, ein (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]). Die Leitlinie CRA 2012 safety weitet die Empfehlung zur Influenza- und Pneumokokkenimpfung auf alle Patienten, die mit konventionellen DMARD und Biologika therapiert werden, aus (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]).

Totimpfstoffe sollten nach Möglichkeit vor einer Therapie mit MTX und / oder Biologika verabreicht werden, da diese Präparate die gewünschte Immunisierung abschwächen können (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↑]).

Lebendimpfstoffe sollten nach Möglichkeit mindestens 2 bis besser 4 Wochen vor Therapiebeginn mit Biologika verabreicht werden. Wird eine Impfung mit Lebendimpfstoff während einer Biologikatherapie notwendig, sollte diese unterbrochen werden und die Impfung unter Berücksichtigung der jeweiligen Halbwertszeit des Präparates verabreicht werden. Eine Herpes-Zoster-Impfung kann RA-Patienten verabreicht werden, wenn sie ≤ 25 mg MTX pro Woche und / oder niedrig dosierte Glukokortikoide (< 20 mg pro Tag) einnehmen (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]). Bedingt durch die immunsuppressive Wirkung von TCZ beziehungsweise generell aller DMARD, ist eine Impfung unter TCZ-Therapie mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen beziehungsweise kontraindiziert (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]).

Nach Ansicht der Leitlinie BSR 2010 antiTNF fehlen Studiendaten zur Grundimmunisierung und Impfung mit Lebendimpfstoffen bei Patienten unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten. Die Leitlinie macht daher keine Aussagen und verweist auf die Empfehlungen der BSR zum Thema „Immunisierung bei immunsupprimierten Patienten“ (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, dass Patienten während einer TNF- α -Antagonisten-Therapie eine Pneumokokken- und Influenzaimpfung erhalten sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, Patienten während einer TNF- α -Antagonisten-Therapie gegen Hepatitis B zu impfen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, dass Patienten während einer Nicht-TNF- α -Biologika-Therapie (1 Leitlinie spricht speziell von einer TCZ-Therapie) eine

Pneumokokken- und Influenzaimpfung erhalten sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, Patienten während einer Nicht-TNF- α -Biologika-Therapie gegen Hepatitis B zu impfen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

4 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE weitere Empfehlungen zu Impfungen (HBV-, HPV-, Herpes-Zoster-Impfung und Tot- beziehungsweise Lebendimpfstoff) vor, während und zwischen DMARD-Behandlungszyklen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Schwangerschaft / Stillen

Bei Frauen, die mit TCZ behandelt werden, sollte die Therapie mindestens 3 Monate vor der geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]). Die Therapie sollte nach einer Schwangerschaft auch erst wieder weitergeführt werden, wenn nicht mehr gestillt wird (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten mit RA (männlich oder weiblich), die mit TNF- α -Antagonisten behandelt werden, und deren Partner sollten Maßnahmen zur Verhütung durchführen. Sollte das Risiko der Unterbrechung einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten zu hoch sein, kann eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten trotz Kinderwunsch weitergeführt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Sollte eine Patientin unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten schwanger werden, kann eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn das Risiko dieser Therapieunterbrechung nicht zu hoch eingeschätzt wird (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]). Die Vor- und Nachteile des Stillens bei Patientinnen mit RA unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollten auf individueller Basis besprochen werden (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur DMARD-Therapie (TCZ und TNF- α -Antagonisten) in Verbindung mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillen. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Divertikulitis

Bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Anamnese sollte eine Therapie mit TCZ nur unter Vorbehalt eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die zusätzlich mit Kortikosteroiden und / oder NSAR behandelt werden. Bei ihnen ist das Risiko einer gastrointestinalen Perforation signifikant erhöht. Diese Patienten sollten über dieses Risiko, die klinischen Anzeichen einer Perforation und die Notwendigkeit, zeitnah medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, aufgeklärt werden (BSR 2013 TCZ [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR Empfehlungen zur Tocilizumabtherapie bei Patienten mit Divertikulitis in der Anamnese. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Infektionen

Eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte bei RA-Patienten mit aktueller, schwerwiegender Infektion nicht initiiert werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE \downarrow]). Sollte es unter der Therapie mit TNF- α -Antagonisten zu einer schwerwiegenden Infektion kommen, sollte die Behandlung unterbrochen werden; nach Abklingen der Infektion kann die Therapie weitergeführt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE \downarrow]). Bei folgenden Infektionen beziehungsweise Anlässen kann eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten weitergeführt werden, jedoch nur unter Vorbehalt und nach Aufklärung der Patienten über den Nutzen und Schaden (BSR 2010 antiTNF [GoR \downarrow , LoE \downarrow]): (i) chronisch infizierte Unterschenkelgeschwüre (Ulcus cruris), (ii) eitrige Arthritis in einem echten Gelenk in den letzten 12 Monaten, (iii) Infektion in einem Gelenk mit Gelenkersatz in den letzten 12 Monaten, (iv) persistierende oder wiederkehrende thorakale Infektionen, (v) liegender Blasenkatheter, (vi) Bronchiektasie und (vii) Hypogammaglobulinämie.

Für Patienten mit einer oder mehreren früheren schwerwiegenden Infektionen (inklusive Tuberkulose) empfiehlt die Leitlinie ACR 2015, vorrangig csDMARD-Kombinationen oder Abatacept vor TNF- α -Antagonisten einzusetzen (ACR 2015 [GoR \downarrow , LoE \downarrow]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit RA und Infektionen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Mykobakterielle Infektionen

Alle Patienten mit RA sollten vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten auf eine mögliche mykobakterielle Infektion (z. B. Tuberkulose) hin, entsprechend der nationalen Leitlinien / Vorschriften, untersucht und bei Bedarf vor Therapiebeginn adäquat behandelt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE \downarrow]; CRA 2012 safety [GoR \downarrow , LoE fehlt]). Diese Empfehlung gilt ebenfalls bei geplanter Therapie mit den Präparaten Abatacept und TCZ (CRA 2012 safety [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Das Screening sollte die Erfassung von Risikofaktoren, eine körperliche Untersuchung, einen Tuberkulin-Test und eine Röntgenthoraxaufnahme bei Hochrisikopatienten beinhalten (CRA 2012 safety [GoR \downarrow , LoE fehlt]). Zur Identifizierung von falsch-positiven Tuberkulin-Tests bei Patienten, die eine BCG(Bacillus Calmette-Guérin)-Impfung erhalten haben, jedoch keine Risikofaktoren aufweisen, wird die Durchführung eines Gamma-Interferon-Tests empfohlen (CRA 2012 safety [GoR \downarrow , LoE \downarrow]). Sollten bei einem Patienten neue Risikofaktoren aufgetreten sein, liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, das Screening zu wiederholen, auch wenn ein früheres Tuberku-

lose(TB)-Assessment negativ ausgefallen ist (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]). Bei Patienten mit Hinweis auf eine latente TB (auffällige Röntgenbefunde oder frühere TB-Erkrankung) sollte eine prophylaktische TB-Behandlung vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten gestartet werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]; CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Biologikatherapie kann dann 1 bis 2 Monate nach Beginn der TB-Prophylaxe gestartet werden (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]).

Alle Patienten unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollten regelmäßig auf mögliche mykobakterielle Infektionen untersucht werden. Dies sollte auch noch mindestens 6 Monate nach Therapieende erfolgen, wegen der langen Ausschleichphase von TNF- α -Antagonisten (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten, die während der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten Anzeichen einer mykobakteriellen Infektion entwickeln, sollten eine antimykobakterielle Chemotherapie erhalten. Die Therapie mit den TNF- α -Antagonisten kann, wenn klinisch indiziert, weiterlaufen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zu Screening, Monitoring und Therapie von mykobakteriellen Infektionen bei Patienten mit RA, die mit TNF- α -Antagonisten behandelt werden sollen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Opportunistische Bakterien- und Pilz-Infektionen

Patienten mit RA unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollten über eine angemessene Lebensmittelhygiene aufgeklärt werden und wenn vorhanden Informationsmaterial erhalten (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Klinisch tätiges Personal, welches Patienten unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten betreut, sollte gegenüber Anzeichen für Infektionen besonders geschult und sensibel sein. Bei Verdacht auf Infektionen sollte die Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sofort gestoppt und eine antibakterielle beziehungsweise antifungizide Therapie eingeleitet werden. Auch wird eine Überweisung an Spezialisten empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zur Prävention und zum Monitoring sowie zur Behandlung von opportunistischen Bakterien- und Pilz-Infektionen bei Patienten mit RA, die mit TNF- α -Antagonisten behandelt werden. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Varizellen / Herpes Zoster

Sollte sich ein Patient unter Behandlung mit TNF- α Antagonisten oder ein naher Verwandter mit Windpocken anstecken, kann eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-

Immunglobulin erfolgen. Ein Herpes Zoster sollte konventionell therapiert werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zur Behandlung von Varizellen bzw. Herpes Zoster bei Patienten mit RA unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Hepatitis

Vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte bei allen Patienten ein Screening nach Risikofaktoren einer Hepatitis-B-Infektion erfolgen. Bei hohem Risikoprofil wird ein HBV-Test durchgeführt. Bei Patienten mit positivem Testergebnis sollte eine Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgen. Eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten kann durchgeführt werden, wenn die Hepatitis-B-Infektion angemessen therapiert wird (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]); eine engmaschige Kontrolle der HBV-DNA-Viruslast im Therapieverlauf wird empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]). Bei Patienten mit Hinweisen auf eine in der Vergangenheit durchlebte HBV-Infektion (positiver Nachweis von Antikörpern) sollte die Viruslast im Verlauf der Therapie ebenfalls kontrolliert und bei Veränderungen entsprechend behandelt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt, Patienten mit Hepatitis-B-Infektion, die gerade wegen dieser Infektion therapiert werden beziehungsweise wurden, genauso zu behandeln wie Patienten mit RA ohne HBV-Infektion (ACR 2015 [GoR ↑, LoE ↓]).

Vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte bei allen Patienten ein Screening nach Risikofaktoren für eine Hepatitis-C-Infektion erfolgen. Bei hohem Risikoprofil sollte ein HCV-Test erfolgen. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion sollte die Behandlung mit TNF- α -Antagonisten nur unter Vorbehalt erfolgen, auch wenn nach Aussage der Leitlinie neuste Studiendaten keine negativen Auswirkungen einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten auf eine Hepatitis-C-Infektion nahelegen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]). Während der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte bei Patienten mit HCV-Infektion eine engmaschige Kontrolle der HCV-DNA-Viruslast erfolgen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Die Leitlinie ACR 2015 empfiehlt im Falle einer Hepatitis-C-Infektion, den Patienten genauso zu behandeln wie jeden anderen RA-Patienten auch, wenn er eine angemessene Therapie gegen die HCV-Infektion erhält oder erhalten hat (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]). Sollte die HCV-Infektion hingegen nicht therapiert werden oder therapiert worden sein, sollten csDMARD vorrangig vor TNF- α -Antagonisten eingesetzt werden (ACR 2015 [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR Empfehlungen zur Indikationsstellung für eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit RA und Hepatitis B. Die Empfehlungen sprechen die Notwendigkeit eines Hepatitisscreenings vor einer Biologikatherapie, die Überwachung der Hepatitisaktivität sowie die Hepatitisbehandlung an. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit behandelter Hepatitis B. Beide Leitlinien machen bei der Auswahl der DMARD keine Einschränkungen. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zur Indikationsstellung für eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit RA und Hepatitis C. Die Empfehlungen sprechen die Notwendigkeit eines Hepatitisscreenings vor einer Biologikatherapie und die Überwachung der Hepatitisaktivität an. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit RA und Hepatitis C. Während 1 Leitlinie den Einsatz von TNF- α -Antagonisten kritisch sieht, macht die andere Leitlinie keine Einschränkungen bei der Medikamentenwahl, solange der Patient eine Therapie gegen den HCV erhält beziehungsweise erhalten hat. Sollte diese HCV-Therapie nicht erfolgen oder erfolgt sein, sollten vorrangig csDMARD vor TNF- α -Antagonisten eingesetzt werden. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen nicht DMP-relevant.

HIV-Infektion

Vor einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollten Risikofaktoren für eine HIV-Infektion erfasst und bei Patienten mit Risikoprofil sollte ein HIV-Test durchgeführt werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Bei HIV-positiven Patienten mit RA sollte eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten nur durchgeführt werden, wenn ein ausgeglichenes Nutzen-Schaden-Verhältnis besteht. Die Leitlinie nennt dazu folgende Punkte: (i) Die HIV-Infektion ist unter Kontrolle und die Patienten sind nicht extrem immunsupprimiert (CD4-Zahl > 200 und HI-Viruslast < 60 000 mm³), (ii) die Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wird zusammen mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) verabreicht und (iii) eine engmaschige Kontrolle der CD4-Zahl und HI-Viruslast startet mit Beginn der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten, und Anpassungen dieser (basierend auf den Ergebnissen der Kontrollen) werden durchgeführt (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zu Screening, Monitoring und Therapie von HIV-Infektionen bei RA-Patienten unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Perioperative Infektionen

Das Risiko einer postoperativen Infektion ist bei Patienten mit RA unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhöht; jedoch kann ein Absetzen des Medikamentes zu einem Aufflammen der Krankheitsaktivität führen. Die Leitlinie empfiehlt daher eine individuelle Nutzen-Schaden-Abwägung bei jedem Patienten mit RA (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Soll die Therapie mit TNF- α -Antagonisten präoperativ unterbrochen werden, sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Präparate zu beachten. Der Zeitraum zwischen Absetzen und Eingriff sollte das 3 bis 5-Fache der jeweiligen Halbwertszeit betragen. Als Beispiel nennt die Leitlinie folgende Medikamente und Zeiten: (i) Infliximab 8 bis 9,5 Tage, (ii) Etanercept 100 Stunden und (iii) Adalimumab 15 bis 19 Tage (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte erst nach guter Wundheilung und fehlenden Anzeichen für eine Infektion erfolgen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓], CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie CRA 2012 safety gibt eine gleichlautende Empfehlung für alle Biologika ab (CRA 2012 safety [GoR ↓, LoE ↓]).

Eine Therapie mit MTX kann auch bei Patienten mit RA und einer geplanten Operation weitergeführt werden (CRA 2012 safety [GoR ↑, LoE ↑]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur Anpassung beziehungsweise zum Absetzen der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten oder anderen Biologika bei geplanten Operationen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass eine MTX-Therapie trotz geplanter Operation weitergeführt und nicht abgesetzt werden muss. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

Autoimmunkrankheiten (außer RA)

Sollte sich unter der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten ein lupusähnliches Syndrom oder eine andere schwerwiegende Autoimmunkrankheit entwickeln, muss die Therapie unterbrochen und Maßnahmen zur Behandlung der Autoimmunerkrankung müssen begonnen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten sollte nur unter Vorbehalt erfolgen (BSR 2010 antiTNF [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR Empfehlungen zum Vorgehen, wenn Patienten mit RA unter einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten eine Autoimmunkrankheit entwickeln. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Demyelinisierende Erkrankungen

Patienten mit multipler Sklerose sollten keine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhalten, bei allen anderen demyelinisierenden Erkrankungen nur unter Vorbehalt (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Sollte es unter einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten zu einer Demyelinisation kommen, sollte die Therapie gestoppt und der Patient mit RA an einen Spezialisten überwiesen werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigen LoE Empfehlungen zur Therapie mit TNF- α -Antagonisten bei Patienten mit RA und gleichzeitig vorliegenden demyelinisierenden Erkrankungen. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Interstitielle Lungenerkrankungen

Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung sollten, falls sie eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhalten, die Lungenfunktion regelmäßig kontrollieren lassen. Sollten sich die Krankheitssymptome unter einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten verschlechtern oder neu auftreten, sollte die Behandlung beendet werden (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE Empfehlungen zum Vorgehen bei RA-Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und gleichzeitiger TNF- α -Antagonisten-Therapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Psoriasis

Patienten, die unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten eine Psoriasis entwickeln, sollen die Behandlung weiterführen und eine konventionelle Psoriasis-Therapie beginnen. Sollte trotz einer dermatologischen fachärztlichen Behandlung sich die Psoriasis nicht rückläufig entwickeln oder sich die Symptome gar verschlechtern, wird ein Abbruch der TNF- α -Antagonisten-Therapie empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE Empfehlungen zum Vorgehen bei RA-Patienten mit Psoriasis und gleichzeitiger TNF- α -Antagonisten-Therapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

Uveitis

Für Patienten mit RA, die unter Behandlung mit einem TNF- α -Antagonisten eine Uveitis entwickeln, wird ein Therapieversuch mit einem alternativen TNF- α -Antagonisten empfohlen (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]). Bei RA-Patienten mit Uveitis in der Anamnese

sollte eine TNF- α -Antagonisten-Therapie nur unter Vorbehalt durchgeführt werden. Weiter wird empfohlen, dass das TNF- α -Antagonisten-Präparat eingesetzt wird, welches das geringste Risiko für eine Uveitis aufweist (basierend auf dem relativen Risiko [RR]) (BSR 2010 antiTNF [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem LoE Empfehlungen zum Vorgehen bei Patienten mit RA und Uveitis bei gleichzeitiger TNF- α -Antagonisten-Therapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

A3.4.4.2.4 Symptomatische und antientzündliche Therapie

7 Leitlinien (ACR 2015, CRA 2012 bio, DGRh 2012, DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) geben Empfehlungen zu symptomatischen und antientzündlichen Therapien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Im Folgenden wird zwischen (i) Glukokortikoiden (antientzündliche Therapie), (ii) nicht steroidalen Antirheumatika (antientzündliche und Schmerztherapie), (iii) Analgetika (Schmerztherapie), (iv) Alternativ- und Komplementärmedizin und (v) Nahrungsergänzungsmittel unterschieden.

Glukokortikoide

7 Leitlinien (ACR 2015, CRA 2012 bio, DGRh 2012, DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur medikamentösen antientzündlichen Behandlung von Patienten mit RA mittels Glukokortikoide.

Eine Therapie mit Glukokortikoiden sollte immer in Absprache mit einem Rheumatologen erfolgen und bei der Indikationsstellung das Risikoprofil und die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigen (RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Die Leitlinie SIGN 2011 spricht in diesem Zusammenhang von einer Nutzen-Schaden-Abwägung (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Patienten müssen über die Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie, besonders bei längerfristigem Einsatz, aufgeklärt werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]) und nach Empfehlung der Leitlinie SIGN 2011 mit einer „steroid warning card“ ausgestattet werden.

Niedrig dosierte Glukokortikoide (oral, intramuskulär oder intraartikulär) können in Verbindung mit DMARD als initiale Behandlungsstrategie für Patienten mit RA eingesetzt werden. Das Ziel dabei ist, die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu begrenzen (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]; DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↑, LoE ↑]). Kortikoide werden außerdem als Überbrückungstherapie, bis zum Wirkeintritt der DMARD, zur Symptomkontrolle zum Beispiel bei aufflammenden Entzündungen oder wenn durch andere Medikamente keine Symptomkontrolle zu erreichen ist eingesetzt (ACR 2015 {frühe RA [GoR ↓, LoE ↓]; etablierte RA [GoR ↓, LoE ↓]}); CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]; NCCCC

2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Sobald der klinische Zustand es erlaubt, sollte mit dem Ausschleichen begonnen werden (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]).

Sollten Patienten mit früher beziehungsweise etablierter RA trotz eingeleiteter medikamentöser Therapie (csDMARD oder bDMARD) weiterhin eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität aufweisen, empfiehlt die Leitlinie ACR 2015 eine niedrig dosierte kurzfristige Gabe von Glukokortikoiden (ACR 2015 {frühe RA [GoR ↓, LoE fehlt] und [GoR ↓, LoE ↓]; etablierte RA [GoR ↓, LoE ↑]}).

Bei einer voraussichtlichen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten und einer Dosierung von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag sollte eine leitliniengerechte Osteoporoseprophylaxe durchgeführt werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Für Patienten mit etablierter RA wird eine langfristige Glukokortikoidtherapie nur empfohlen, wenn alle anderen Therapieoptionen (inklusive Biologika) ausgeschöpft wurden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 gibt weitere Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Therapie mit Glukokortikoiden (Good Practice Points). Zum einen sollten Patienten, die NSAR einnehmen, nach Möglichkeit keine Glukokortikoide verschrieben werden. Und zum anderen weist die Leitlinie nochmals darauf hin, dass Kortikoide langsam ausgeschlichen werden sollten, da es sonst zum erneuten Aufflammen der Entzündung kommen kann.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass eine Glukokortikoidtherapie immer in Absprache mit einem Rheumatologen initiiert werden sollte und dabei das Risikoprofil und die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden müssen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen, dass Patienten vor einer Therapie mit Glukokortikoiden über deren Nebenwirkungen aufgeklärt werden müssen. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung sollte vor Therapiebeginn erfolgen. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

5 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR Empfehlungen zum Einsatz von Glukokortikoiden in Verbindung mit DMARD als initiale Behandlungsstrategie. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

4 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, Glukokortikoide außerdem als Überbrückungstherapie bis zum Wirkeintritt der DMARD oder zur Symptomkontrolle einzusetzen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant. 1 Leitlinie gibt mit hohem GoR die Empfehlung, dass mit dem Ausschleichen der Kortikoide begonnen werden sollte, sobald es der klinische Zustand erlaubt. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlungen, dass bei einer längerfristigen (> 3 Monate) Glukokortikoidtherapie eine leitliniengerechte Osteoporoseprophylaxe durchgeführt werden sollte. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass eine langfristige Glukokortikoidtherapie nur angezeigt ist, wenn alle anderen Therapieoptionen (inklusive Biologika) ausgeschöpft wurden. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Intraartikuläre Glukokortikoidtherapie

Für eine schnelle, manchmal auch anhaltende Besserung der Beschwerden können intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen in einzelne Gelenke („target joints“) indiziert sein (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt], RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Jedoch sollte in ein einzelnes Gelenk nicht mehr als 3 bis 4 pro Jahr injiziert werden (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Bei der Durchführung einer intraartikulären Injektion sollte (i) auf eine sterile Arbeitsweise geachtet werden, (ii) infektiöse Arthropathien sollten als Ursachen der Beschwerden ausgeschlossen worden sein und (iii) der Patient sollte darüber aufgeklärt und informiert worden sein, an wen er sich wenden beziehungsweise wo er hingehen soll, sollte keine Besserung eintreten (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur schnellen Symptomkontrolle bei Patienten mit RA mittels intraartikulärer Glukokortikoid-Injektion, jedoch nicht öfter als 3 bis 4-mal pro Jahr in dasselbe Gelenk. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Nicht steroidale Antirheumatika

4 Leitlinien (DGRh 2011, NCCCC 2009, RACGP 2009 und SIGN 2011) enthalten Empfehlungen zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit RA mittels nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR).

Zur Behandlung von Schmerzen und Steifigkeit werden NSAR oder Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer empfohlen, falls Analgetika und Omega-3-Fettsäuren nicht die erhoffte Besserung erreichen (RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]).

Die Indikationsstellung für ein NSAR oder einen COX-2-Hemmer sollte immer in Abhängigkeit von den jeweiligen Risikofaktoren der Patienten getroffen werden. Neben der schmerzlindernden Wirkung, die alle NSAR und COX-2-Hemmer gemeinsam haben, variieren die Nebenwirkungsprofile der einzelnen Präparate erheblich. Vor der Verschreibung sollte ein ausführliches Assessment (Begleitmedikation, Patientenalter, gastrointestinale, hepatische oder kardiovaskuläre Komorbiditäten) erfolgen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE

fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↑, LoE fehlt]). Es sollten die NSAR verschrieben werden, die am wenigsten gastrointestinale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen (SIGN [GoR ↓, LoE fehlt]). Unter Therapie ist ein regelmäßiges Monitoring der Risikofaktoren erforderlich, eventuell müssen Maßnahmen zur Risikoreduzierung umgesetzt werden. Die Patienten sind über die unerwünschten Wirkungen der Medikation aufzuklären (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Zur Ulkus-Prophylaxe werden Protonenpumpeninhibitoren (PPI) empfohlen (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Generell sollten orale NSAR und COX-2-Hemmer in der niedrigsten effektiven Dosierung und auch nur so lange wie nötig eingenommen werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Weiter sollte auch immer nur ein NSAR zur selben Zeit eingenommen werden (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Bei gutem Ansprechen auf die Basistherapie mit DMARD sollte das NSAR reduziert beziehungsweise abgesetzt werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Bei längerem Gebrauch von NSAR sollte die Indikation regelmäßig überprüft werden (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Bei Patienten, deren Schmerztherapie unzureichend ist oder die prophylaktisch Aspirin einnehmen, sollte erst ein Therapieversuch mit einem reinen Analgetikum unternommen werden, bevor NSAR oder COX-2-Hemmer verordnet werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Sollte es unter einer Therapie mit NSAR oder COX-2-Antagonisten nicht zu einer befriedigenden Symptomkontrolle kommen, wird eine Überprüfung der anti-rheumatischen Basismedikation empfohlen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zu den NSAR und COX-2-Hemmern (Good Practice Points). So sollten nach Möglichkeit Analgetika anstelle von NSAR eingesetzt werden. Patienten, die Anti-koagulanzen oder Kortikosteroide einnehmen, sollten keine NSAR oder COX-2-Hemmer verschrieben werden. Patienten, die auf Sulfonamide allergisch sind, sollte kein Celecoxib verabreicht werden. Patienten mit Asthma oder allergischen Reaktionen auf NSAR sollten nicht mit COX-2-Antagonisten behandelt werden. Eine regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion und des Blutdrucks wird empfohlen; insbesondere bei älteren Menschen oder Patienten mit erhöhtem Risikoprofil. Wenn NSAR oder COX-2-Hemmer über einen Zeitraum von 6 Wochen und länger eingenommen werden müssen, wird eine dringliche Überweisung an einen Rheumatologen empfohlen. NSAR und COX-2-Hemmer sollten nach Möglichkeit nicht während einer Schwangerschaft eingenommen beziehungsweise vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Sollte eine Patientin während der Einnahme schwanger werden, können die NSAR oder COX-2-Hemmer bis zum 2. Trimester weiter genommen werden; von einer weiteren Einnahme im 3. Trimester wird abgeraten, da die Präparate den Geburtsbeginn und den Verschluss des fetalen Ductus arteriosus beeinträchtigen können.

Weiter wird empfohlen, NSAR oder COX-2-Hemmer spätestens 7 bis 10 Tage vor einer großen Operation abzusetzen.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

4 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen zu NSAR oder COX-2-Hemmern zur Behandlung von Schmerzen und Gelenksteifigkeit bei Patienten mit RA. Weiterhin werden Empfehlungen zur Auswahl eines Präparates in Abhängigkeit des jeweiligen Risikoprofils und der Komorbiditäten der Patienten gegeben. Die Patienten sollten über die möglichen Nebenwirkungen einer NSAR-Behandlung aufgeklärt werden. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

3 Leitlinien geben mit mehrheitlich fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Kombination von NSAR und PPI zur Ulkus-Prophylaxe. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

3 Leitlinien geben mit mehrheitlich fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu Einnahmodalitäten und Dauer der NSAR-Behandlung. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Analgetika (reine Schmerzmittel)

2 Leitlinien (NCCCC 2009 und RACGP 2009) enthalten Empfehlungen zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit RA mit Analgetika.

Bei unzureichender Schmerzkontrolle wird die Gabe von Analgetika empfohlen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE ↑]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie NCCCC 2009 nennt z. B. Paracetamol, Codein oder Kombinationspräparate, während die Leitlinie RACGP 2009 nur von Paracetamol spricht. Weiter werden Analgetika auch empfohlen, um die Dosierung beziehungsweise Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit NSAR oder COX-2-Antagonisten zu reduzieren (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE ↑]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Verordnung, Dosierung und Nebenwirkungen von Analgetika (Good Practice Points). Analgetika sollten anstelle von NSAR zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Paracetamol wird von der Leitlinie als Mittel der Wahl für Patienten mit gastroduodenaler Ulkus-Krankheit, schwerwiegenden Herz-, Nieren- oder anderen Komorbiditäten und bei Schwangerschaft empfohlen. Weiter schreibt die Leitlinie, dass Paracetamol zwar insgesamt wenige Nebenwirkungen hat, jedoch seine lebertoxische Wirkung die einsetzbare Gesamtdosis limitiert. Die Tagesdosis an Paracetamol zur Behandlung von Patienten mit RA und persistierenden Schmerzen sollte 4 g pro Tag nicht überschreiten.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Patienten mit RA mittels Analgetika. 1 Leitlinie gibt dabei die Emp-

fehlung, dass durch den Einsatz von Analgetika eine Langzeittherapie mit NSAR oder COX-2-Antagonisten verhindert beziehungsweise verkürzt werden kann. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

Alternativ- und Komplementärmedizin

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält Empfehlungen zur alternativen medikamentösen Therapie bei Patienten mit RA.

Behandelnde Allgemeinmediziner sollten ihre Patienten über verfügbare alternative medikamentöse Therapien aufklären und auf die unzureichenden Wirksamkeitsbelege verweisen. Weiter sollten sie deutlich die potenziellen Neben- und Wechselwirkungen aufzeigen (GoR ↓, LoE fehlt). Die Ärzte sollten sich auch deutlich gegen die Einnahme von Präparaten mit Wilfords Dreiflügelfrucht (*Tripterygium wilfordii*) aussprechen. Die Nebenwirkungen (z. B. geminderte Nierenfunktion, hämatotoxische und immunsuppressive Wirkung, Haarverlust, Durchfall und Übelkeit) übersteigen einen eventuellen positiven Effekt auf die Symptome der RA (GoR ↓, LoE fehlt).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur alternativen medikamentösen Therapie (Good Practice Points). Aufgrund ihres Detaillierungsgrades wird auf eine Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR die Empfehlung, dass behandelnde Ärzte ihre Patienten über mögliche alternative medikamentöse Therapien und deren potenzielle Neben- und Wechselwirkungen aufklären sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR eine Empfehlung gegen den Einsatz von Präparaten mit Wilfords Dreiflügelfrucht (*Tripterygium wilfordii*). Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

Nahrungsergänzungsmittel

1 Leitlinie (RACGP 2009) enthält Empfehlungen zur Symptomkontrolle mittels Nahrungsergänzungsmitteln.

Die Leitlinie RACGP 2009 empfiehlt eine Omega-3-Fettsäuren-Substitution bei Patienten mit RA zur Linderung von Schmerzen und Unterstützung bei Gelenksteifigkeit (GoR ↑, LoE fehlt). Auch Gamma-Linolensäure kann zur Behandlungsunterstützung bei Schmerzen, Morgensteifigkeit und Gelenksschwellungen bei Patienten mit RA eingesetzt werden (GoR ↓, LoE fehlt).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Symptomkontrolle durch Nahrungsergänzungsmittel (Good Practice Points). Aufgrund ihres Detaillierungsgrades wird auf eine Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit hohem GoR eine Empfehlung zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren zur Unterstützung der Symptomkontrolle bei Patienten mit RA. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigem GoR eine Empfehlung zum Einsatz von Gamma-Linolensäure zur Unterstützung der Symptomkontrolle bei Patienten mit RA. Die Empfehlung ist für ein DMP nicht relevant.

A3.4.4.3 Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

2 Leitlinien (EULAR 2009 CVR und RACGP 2009) enthalten Empfehlungen zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Patienten mit RA und anderen entzündlichen Arthritiden.

Die Leitlinie EULAR 2009 CVR besagt, dass RA mit einem potenziell höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist. Das erhöhte Risiko erscheint sowohl durch die erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren als auch die Verbreitung entzündlicher Erkrankungen erklärbar (EULAR 2009 CVR [GoR fehlt, LoE ↓]). Eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität reduziert das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (EULAR 2009 CVR [GoR fehlt, LoE ↓]). Die Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils sollte mithilfe nationaler Leitlinien für alle Patienten mit RA erfolgen. Sobald die medikamentöse Rheumatherapie verändert wird, sollte die Beurteilung erneut erfolgen (bei Fehlen nationaler Leitlinien wird die Verwendung des SCORE-Instruments [Systematic Coronary Risk Evaluation] empfohlen) (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]). Die verschiedenen Risikoscores sollten für Patienten mit RA um den Multiplikationsfaktor 1,5 angepasst werden. Dieser Multiplikationsfaktor sollte immer dann verwendet werden, wenn folgende Kriterien (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]) bei Patienten mit einer RA vorliegen:

- Erkrankungsbeginn vor über 10 Jahren,
- Rheumafaktor oder Anti-CCP-Ak-positiv und
- Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen.

Welche Rolle COX-2-Hemmer und die meisten NSAR bei Vorliegen eines kardiovaskulären Risikos spielen, ist nicht klar belegt und bedarf weiterer Untersuchungen. Deshalb sollte ihre Verschreibung mit Bedacht erfolgen, v. a. bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder entsprechenden Risikofaktoren (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]). Bei der Verschreibung von Kortikosteroiden gilt bei der Dosierung: so wenig wie möglich (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]).

Patienten mit RA sollten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht und behandelt werden, wie z. B. Nikotinabusus, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Hypercholesterinämie,

Hypertonus und Diabetes (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Untersuchung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Diese sollte mindestens 3-mal pro Jahr erfolgen (Good Practice Points). Unter Verwendung des SCORE-Instrumentes sollte eine Bestimmung des Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL durchgeführt werden (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]). Maßnahmen sollten gemäß den Nationalen Leitlinien erfolgen (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]). Statine, ACE-Hemmer und / oder Angiotensin-II-Blocker stellen die bevorzugte Medikation dar (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]). Weiter wird eine Nikotinkarenz empfohlen (EULAR 2009 CVR [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Patienten mit RA. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

A3.4.5 Monitoring

8 Leitlinien (CRA 2012 bio, DGRh 2011, EULAR 2013 bio, EULAR 2013 imaging, NCCCC 2009, RACGP 2009, SIGN 2011 und T2T 2010) enthalten Empfehlungen zum Monitoring von Patienten mit RA.

Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität sollte alle 1 bis 3 Monate bestimmt werden (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↑]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]) beziehungsweise regelmäßig (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]); bei Patienten mit früher RA oder starker beziehungsweise moderater Krankheitsaktivität monatlich (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE↑]; T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↑]). Bei gut eingestellten beziehungsweise Patienten in Remission können die Kontrollen in größeren Intervallen erfolgen (CRA 2012 bio [GoR ↑, LoE ↓]; T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↑]).

Zur Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität wird das DAS28-Instrument empfohlen (DGRh 2011 [GoR ↑, LoE fehlt]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR fehlt, LoE↑]).

Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt zusätzlich noch die Überprüfung des CRP-Wertes, um eventuelle aktive Entzündungsprozesse zu identifizieren (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die jeweiligen Ergebnisse können entweder eine Erhöhung der Dosierung zur Entzündungskontrolle oder eine vorsichtige Reduktion der medikamentösen Therapie bei Beschwerdefreiheit zur Folge haben (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Die Leitlinie EULAR 2013 bio spezifiziert diese Aussage und empfiehlt eine Therapieanpassung, wenn 3 Monate nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung eingetreten beziehungsweise das Behandlungsziel innerhalb von 6 Monaten nicht erreicht wurde (EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Erfassung der Krankheitsaktivität (Good Practice Points). So sollte der Aktivitätsgrad der Arthritis mindestens 3-mal im Jahr beurteilt werden. Die Therapie sollte an das Ausmaß der Schwellung, die Anzahl der schmerzhaften Gelenke sowie den CRP-Wert, der so niedrig wie möglich sein sollte, angepasst werden. Weiter sollten Patienten regelmäßig auf Medikamententoxizitäten und -nebenwirkungen untersucht werden. Der Abstand und die Art des Monitorings richten sich nach der Art des verschriebenen DMARD, sollten aber ein großes Blutbild (zum Ausschluss einer Knochenmarksdepression) und die Bestimmung der Leberwerte (erhöhte Lebertransaminasen als Zeichen für Hepatotoxizität) ungefähr einmal monatlich umfassen.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

6 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR Empfehlungen oder alternativ uneinheitlichen LoE zum zeitlichen Intervall der regelmäßigen Bestimmung der Krankheitsaktivität in Abhängigkeit der Krankheitsstadien. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

3 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE Empfehlungen zur Nutzung des DAS28-Instruments zur Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE die Empfehlung, dass zur Erfassung der Krankheitsaktivität der CRP-Wert kontrolliert werden sollte. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

2 Leitlinien geben mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu den Konsequenzen der jeweiligen Ergebnisse der Messung der Krankheitsaktivität. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Bildgebung zum Monitoring der strukturellen Veränderungen

Für Patienten mit früher RA wird empfohlen, die Veränderungen an Händen und Füßen in Intervallen von 6 bis 12 Monaten röntgenologisch zu kontrollieren (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Röntgenaufnahmen können in größeren Abständen erfolgen, wenn die Erkrankung bereits länger bekannt ist (CRA 2012 bio [GoR ↓, LoE ↓]). Die Leitlinie DGRh empfiehlt eine jährliche Erfassung der radiologischen Veränderungen zur Beurteilung der Progression der Erkrankung (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie EULAR 2013 imaging empfiehlt ebenfalls eine regelmäßige röntgenologische Kontrolle von Gelenkschäden an Händen und Füßen, macht aber darauf aufmerksam, dass MRT (und gegebenenfalls auch Ultraschalluntersuchungen) im Hinblick auf Gelenkschäden eine größere Aussagekraft haben und daher vorzugsweise zum Monitoring des Erkrankungsverlaufs zu Hilfe genommen werden können (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]). Weiter sind MRT und Ultraschall auch der körperlichen Untersuchung beim Erfassen von Entzündungsaktivität überlegen (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]). Die Leitlinie EULAR 2013 imaging sagt

weiterhin, dass bildgebende Verfahren eine bessere therapeutische Prognose ermöglichen, als es klinische Parameter können (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]).

Eine Untersuchung auf eine funktionale Instabilität im Bereich der Halswirbelsäule (HWS) kann radiologisch in der lateralen Seitenaufnahme in Flexion und Neutral-Null-Stellung bei Patienten mit Verdacht auf eine zervikale Beteiligung erfolgen. Bei positivem Befund im Röntgen beziehungsweise spezifischen neurologischen Beschwerden beziehungsweise Zeichen sollte ein MRT erfolgen (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]).

Im MRT und in der Sonografie kann eine entzündliche Aktivität frühzeitig, bevor es zur Gelenkschädigung kommt, dargestellt werden; auch wenn sich der Patient in Remission befindet, kann so eine persistierende Entzündung erkannt werden (EULAR 2013 imaging [GoR fehlt, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur regelmäßigen Feststellung von strukturellen Veränderungen, aber auch Entzündungszeichen an den Gelenken durch Röntgen, MRT oder Ultraschall. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Verlaufskontrolle

Gut eingestellten Patienten sollten regelmäßige Verlaufskontrollen, angepasst an ihren persönlichen Bedarf, angeboten werden. Weiterhin sollten folgende Punkte beachtet werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]):

- zusätzliche Termine bei Krankheitsschüben,
- wie im Notfall schnell ein Spezialist erreicht werden kann und
- regelmäßige Überprüfung der RA-Medikation.

Patienten mit RA sollten folgende jährliche Kontrollen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]) angeboten werden:

- Beurteilung der Entzündungsaktivität und Progression von Schädigungen sowie Bestimmung funktionaler Einschränkungen (z. B. anhand des Health Assessment Questionnaire [HAQ]),
- Untersuchung zu Bestimmung von Komorbiditäten, wie z. B. Hypertonus, ischämische Herzerkrankungen, Osteoporose und Depression,
- Untersuchung auf Beschwerden, die auf eine Vasculitis, eine Beteiligung der HWS, der Lungen oder Augen hinweisen,
- notwendige Überweisungen innerhalb des interdisziplinären Teams,
- Beurteilung der Notwendigkeit einer Überweisung zum Chirurgen und

- Beurteilung, welchen Einfluss die Erkrankung auf Belange des täglichen Lebens hat.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu Regelmäßigkeit und Umfang beziehungsweise Inhalt der Verlaufskontrolle bei Patienten mit RA. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

A3.4.6 Kooperation der Versorgungssektoren

8 Leitlinien (DGRh 2012, DGRh 2011, EULAR 2013 bio, EULAR 2011 nurse, NCCCC 2009, RACGP 2009, SIGN 2011 und T2T 2010) enthalten Empfehlungen zu Kooperation zwischen unterschiedlichen Versorgungssektoren.

Koordination der Versorgung

Die Leitlinien DGRh 2012 und EULAR 2013 bio empfehlen, dass ein Rheumatologe die primäre Betreuung von Patienten mit RA übernehmen sollte (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]). Die Therapie für Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte immer auf die bestmögliche Versorgung abzielen und ist gemeinsam von Patient und Rheumatologen in einem Shared-Decision-Ansatz (Patient ↔ Rheumatologe) zu planen (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]). Ergänzend dazu sollte der Rheumatologe die hohen individuellen, sozialen und finanziellen Belastungen für die Patienten in seinen Überlegungen berücksichtigen (DGRh 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]; EULAR 2013 bio [GoR fehlt, LoE fehlt]). Anders äußert sich die Leitlinie T2T 2010. Sie empfiehlt, die Patienten über Therapieziele und Behandlungsplanungen angemessen zu informieren. Die Steuerung jedoch sollte der Rheumatologe übernehmen (T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

3 Leitlinien geben mit mehrheitlich fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Koordination der Versorgung von Patienten mit RA. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Überweisung an Spezialisten / Facharzt

Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt, alle Patienten mit dem Verdacht auf eine anhaltende Synovitis unklarer Ursache an einen Spezialisten zu überweisen. Dies sollte mit hoher Dringlichkeit geschehen, falls Folgendes zutrifft: (i) Die kleinen Gelenke an den Füßen oder Händen sind betroffen, (ii) mehr als ein Gelenk ist betroffen oder (iii) zwischen Beginn der Beschwerden und der ersten Vorstellung beim Arzt sind schon mehr als 3 Monate vergangen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Patienten mit Verdacht auf eine anhaltende Synovitis sollten auch trotz unauffälliger Blutwerte (negativer Rheumafaktor oder normale BSG) mit hoher Dringlichkeit an einen Spezialisten überwiesen werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Wenn die folgenden Beschwerden trotz optimaler konservativer Therapie persistieren, sollte ein frühzeitiges chirurgisches Konsil eingeholt werden: (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]):

- anhaltende Schmerzen wegen Gelenkschadens oder anderer identifizierbarer Weichteilprobleme,
- sich verschlechternde Gelenkfunktionen,
- fortschreitende Deformitäten und
- anhaltende lokalisierte Synovitis.

Patienten mit den folgenden Komplikationen sollten zu einem Chirurgen überwiesen werden, bevor sich irreparable Schädigungen oder Deformitäten entwickeln: (i) drohende oder tatsächliche Sehnenruptur, (ii) Nervenkompression (z. B. Karpaltunnel) oder (iii) Ermüdungsfaktur (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Vor einem chirurgischen Eingriff sollte den Patienten erklärt werden, dass die Hauptbehandlungsziele (i) Schmerzlinderung, (ii) die Verbesserung oder die Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der Gelenkfunktion oder (iii) die Prävention von Deformitäten sind. Eine rein kosmetische Verbesserung sollte nicht das Hauptmotiv für einen chirurgischen Eingriff sein (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Eine zeitnahe kombinierte medikamentöse und chirurgische Behandlung sollte RA-Patienten mit (Verdacht auf) septischer Arthritis, besonders bei Gelenkprothesen, angeboten werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Wenn ein Patient mit RA Symptome einer zervikalen Myelopathie (z. B. Parästhesien, Kraftminderung, Gangunsicherheit, Schwäche oder positiven Babinski-Reflex) entwickelt, sollte er sowohl für ein chirurgisches Konsil als auch für ein zeitnahes MRT angemeldet werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Sorge um die Haltbarkeit von Gelenkendoprothesen sollte nicht die Entscheidung beeinflussen, diese auch jungen Patienten mit RA anzubieten (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Überweisung von RA-Patienten an Spezialisten und Chirurgen. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

Multidisziplinäre Behandlung / DMP

Alle Patienten mit RA sollten von Beginn an eine bedarfsgerechte Versorgung in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung erhalten (DGRh 2011 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]; SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Ein multidisziplinäres Team sollte nach Empfehlung der Leitlinie SIGN 2011 mindestens aus Allgemeinmedizinern, Rheumatologen, Fach-Pflegekräften, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Diätassistenten, Podiatern, Apothekern und Sozialarbeitern bestehen (SIGN 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie RACGP 2009 empfiehlt, Hausärzte in ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Rheumatologen und anderen Therapeuten, einzubinden (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]). Die Leitlinie NCCCC 2009 empfiehlt, dass Physiotherapeuten (GoR fehlt, LoE ↑), Ergotherapeuten und Podiater (GoR fehlt, LoE fehlt) Teil des Behandlungsteams sein sollten. Ebenso sollte der Zugang zu kognitiven Verhaltenstherapien (beispielsweise Stressmanagement, Entspannungstherapie) ermöglicht werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Ziel der Versorgung im multidisziplinären Team ist die regelmäßige Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben (z. B. Schmerzen, Erschöpfung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Mobilität, die Fähigkeit zu arbeiten, an sozialen oder Freizeitaktivitäten teilzunehmen, Lebensqualität, Stimmung und die Auswirkung auf intime Beziehungen) als Grundlage für die Koordination der Versorgung (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Die Behandlungsziele und Kriterien zu ihrer Überprüfung sollten im Rahmen der Erstellung von Behandlungsplänen gemeinsam von Hausarzt und Patient festgelegt werden (RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Patienten sollten einem namentlich bekannten Mitglied des multidisziplinären Teams (z. B. der Fachpflegekraft) zugeteilt werden, welches dann dafür verantwortlich ist, die Behandlung zu koordinieren (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Die Leitlinie RACGP 2009 gibt weitere Informationen ohne Angabe von GoR und LoE. Sie verweist auf die Internetseite des australischen Gesundheitsministeriums zu den DMP, um Allgemeinmediziner bei der Auswahl geeigneter Professionen (beispielsweise Ergotherapeuten, Physiotherapeuten) zu unterstützen. Weiter kann für eine Überprüfung der Bedarfs- und Dauermedikation an einen Apotheker überwiesen werden (Good Practice Points).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

4 Leitlinien geben mit niedrigen GoR die Empfehlungen, dass Patienten mit RA durch ein multidisziplinäres Behandlungsteam betreut werden sollten. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

3 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR oder alternativ uneinheitlichen LoE dennoch Empfehlungen zu Professionen, welche Teil des multidisziplinären Behandlungsteams sein sollten. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

2 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zu den Zielen von multidisziplinären Behandlungsteams und deren Überprüfung. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

Pflegerisches Management der RA

Die Leitlinie EULAR 2011 nurse enthält Empfehlungen speziell für die Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (CIA). Unter CIA werden folgende Krankheiten zusammengefasst: (i) rheumatoide Arthritis, (ii) Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und (iii) Arthritis psoriatica.

Patienten sollten durchgehend von einer Pflegekraft betreut werden, welche den Patienten über CIA und die Behandlung informiert (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↑]). Weiter sollten Patienten persönliche Termine mit einer Pflegekraft vereinbaren können. Dies würde zu einer besseren Kommunikation, Kontinuität und Zufriedenheit führen (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↑]). Um die Kontinuität und die durchgehende Unterstützung zu verbessern, sollten Patienten sich telefonisch mit einer Pflegekraft in Verbindung setzen können (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]).

Pflegekräfte sollten sich an einem umfassenden Krankheitsmanagement beteiligen, welches darauf abzielt, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren, die Symptome zu reduzieren und das gewünschte Therapieziel zu erreichen (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↑]). Pflegekräfte sollten die psychosozialen Problembereiche identifizieren, einschätzen und besprechen, um Depressionen und Ängste zu minimieren (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]). Die Leitlinie empfiehlt weiterhin, dass Pflegekräfte die Fähigkeit zur Selbsthilfe unterstützen sollten, damit Patienten ein größeres Gefühl der Kontrolle, Selbstwirksamkeit und Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten haben (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]).

Die Pflegekräfte sollten ihre Tätigkeit an nationalen Protokollen und Leitlinien ausrichten (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]). Weiterhin sollten die Pflegekräfte zur Aufrechterhaltung und Vertiefung ihrer Kenntnisse Gelegenheit erhalten, sich kontinuierlich fortzubilden (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]). Die Pflegekräfte sollten, nach entsprechender Ausbildung, ihre Tätigkeiten in Abhängigkeit von nationalen Vorgaben erweitern können (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↓]).

Um Kosten zu sparen, sollten die Pflegekräfte Untersuchungen und die Überwachung des umfangreichen Krankheitsmanagements übernehmen (EULAR 2011 nurse [GoR fehlt, LoE ↑]).

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit uneinheitlichen LoE Empfehlungen zur Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen durch speziell geschulte Pflegekräfte. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

A3.4.7 Schulungen der Versicherten

Patientenaufklärung und Schulungen

5 Leitlinien (DGRh 2011, EULAR 2014, NCCCC 2009, RACGP 2009 und T2T 2010) enthalten Empfehlungen zur Patienteninformation und Schulung. Die Empfehlungen der Leitlinie EULAR 2014 richten sich dabei an Patienten mit CIA.

Die Patientenschulung wird von der Leitlinie EULAR 2014 als ein interaktiver Lernprozess beschrieben, der zum Ziel hat, Patienten mit CIA dazu zu befähigen, ihr Leben mit der Krankheit zu managen und ihren Gesundheitszustand zu verbessern (EULAR 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Kommunikation und Shared Decision Making (d. h. die gemeinsame Entscheidungsfindung) zwischen Arzt und Patient werden in diesem Zusammenhang als essenziell für eine effektive Patientenschulung erachtet (EULAR 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]).

Allen Patienten mit RA sollte die Teilnahme an Schulungsprogrammen angeboten beziehungsweise sie sollten ermutigt werden, Schulungs- und Informationsprogramme zu besuchen, besonders, wenn die Patienten vertiefende Informationen und weiterführende Hilfsangebote benötigen beziehungsweise wünschen (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]; EULAR 2014 [GoR ↑, LoE ↑]; NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 [GoR ↓, LoE fehlt]).

Eine regelmäßige Aufklärung (mündlich oder schriftlich) der Patienten über ihre Krankheit, Behandlungsmöglichkeiten sowie Risiken und Nutzen einzelner Behandlungsoptionen vonseiten der behandelnden Ärzte wird empfohlen (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]; RACGP 2009 RA [GoR ↓, LoE fehlt]; T2T 2010 [GoR ↓, LoE ↓]), besonders bei der Erstdiagnose, bei Änderungen der Medikation oder wenn die psychische oder physische Verfassung des Patienten dies notwendig macht (EULAR 2014 [GoR ↓, LoE ↓]). Dazu sollten, wann immer möglich, absolute Risikomaße (z. B. numbers needed to treat) verwendet werden (DGRh 2011 [GoR ↓, LoE fehlt]) und bei der Vermittlung der Information auf eine einfache Sprache geachtet werden (NCCCC 2009 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Weiter sollten sich die Schulungsinhalte nach dem Bedarf des einzelnen Patienten richten und auf ihn zugeschnitten werden (EULAR 2014 [GoR ↑, LoE ↑]; RACGP 2009 RA [GoR ↓, LoE fehlt]).

Die Leitlinie EULAR 2014 empfiehlt eine theorie- und evidenzbasierte Patientenschulung (z. B. Selbstmanagement, kognitive Verhaltenstherapie oder Stressmanagement), die entweder durch Einzel- oder Gruppenangebote realisiert werden sollte (EULAR 2014 [GoR ↑, LoE ↑]). Weiter sollten verschiedene Kontaktstrategien (persönlicher, Online- oder telefonischer Kontakt) und Informationsvermittlungsoptionen (Informationsbroschüren oder multimediale Informationsangebote) kombiniert werden (EULAR 2014 [GoR ↑, LoE ↑]).

Die Effektivität von Patientenschulungen sollte regelmäßig evaluiert und bei Bedarf angepasst werden (EULAR 2014 [GoR ↓, LoE ↓]). Außerdem sollten Patientenschulungen nur von qualifizierten und gut ausgebildeten Personen oder von einem multidisziplinären Team

durchgeführt werden (EULAR 2014 [GoR ↓, LoE ↓]). Ergänzend sollten Anbieter von Patientenschulungen sich beziehungsweise ihr Personal regelmäßig fort- und weiterbilden (EULAR 2014 [GoR ↓, LoE ↓]).

Die Leitlinie RACGP 2009 enthält weitere detaillierte Informationen ohne Angabe von GoR und LoE zur Patienteninformation (Good Practice Points). Aufgrund ihres Detaillierungsgrades wird auf eine Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

1 Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zum Ziel von Schulungen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen und stellt die Wichtigkeit der Kommunikation zwischen Patient und behandelndem Arzt heraus. Aufgrund der fehlenden Angaben zum GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

4 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, dass allen Patienten mit RA die Teilnahme an einem Schulungsprogramm angeboten werden sollte beziehungsweise diese ermutigt werden sollten, Schulungs- und Informationsprogramme zu besuchen. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

5 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zum Inhalt, zur Art und Weise und zum Zeitpunkt von Beratungsgesprächen, die der behandelnde Arzt mit dem Patient regelmäßig durchführen sollte. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlichen GoR die Empfehlung, dass Schulungsinhalte immer auf den einzelnen Patienten und dessen Bedarf zugeschnitten werden sollten. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit hohen GoR Empfehlungen zur Art, zum Umfang und zu den Umsetzungsstrategien von evidenz- beziehungsweise theoriebasierten Patientenschulungen in Einzel- oder Gruppenangeboten. Die Empfehlungen sind für ein DMP potenziell relevant.

1 Leitlinie gibt mit niedrigen GoR Empfehlungen zur regelmäßigen Evaluation der Schulungsprogramme und zur Aus- und Weiterbildung des Schulungspersonals. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant.

A4 Kommentar

In Abschnitt A4.1 wird das Vorgehen zur Erstellung dieses Berichts kritisch reflektiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.2. Außerdem werden in Abschnitt A4.2 die Aspekte gewürdigt, die in Abschnitt A4.1 beziehungsweise in Kapitel 5 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Kritische Reflexion des Vorgehens

Die Methodik dieser Untersuchung sowie die ausgewerteten Leitlinien haben einige potenzielle Limitierungen. Diese Einschränkungen könnten sich auf Inhalt und Validität der festgestellten Relevanz für ein DMP Rheumatoide Arthritis auswirken. Eine klare Rangfolge ihrer Bedeutung kann nicht angegeben werden.

Einschlusskriterien – Übertragbarkeit

Über die systematische Recherche konnte nach Prüfung der gewählten Einschlusskriterien nur 2 Leitlinien aus Deutschland eingeschlossen werden. Im Pool der 18 berücksichtigten Leitlinien dominieren die Leitlinien aus Großbritannien beziehungsweise der Europäischen Union.

Die Anforderungen einer DMP-Richtlinie beschreiben Eckpunkte für die nationale Patientenversorgung. Deswegen birgt die Analyse überwiegend internationaler Leitlinien – trotz Vorfilterung der Herkunft gemäß WHO-Länderstratum A – zur Feststellung der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext das Risiko eingeschränkter Übertragbarkeit von Empfehlungen.

Insbesondere die Empfehlungen von speziell in Rheumatologie ausgebildeten Pflegekräften (EULAR 2011 nurse), welche die Aufgaben in der Supervision von Patienten und im Krankheitsmanagement übernehmen, ist nur bedingt auf die Patientenversorgung in Deutschland übertragbar. Die Pflegekräfte (Nurse Specialists) im National Health Service (NHS) in Großbritannien durchlaufen eine akademische Ausbildung und erhalten weitreichendere Kompetenzen als die Pflegekräfte zurzeit noch im deutschen Gesundheitssystem [109,110]. Erste Modellvorhaben versuchen, das Delegationsprinzip, wie es im NHS-System existiert, auch im deutschen Gesundheitssystem zu etablieren [111-113].

Des Weiteren verwenden einige EULAR-Leitlinien ein eigenes System zur Bewertung der Empfehlungsstärke (Strength of Recommendation = SoR). Die Empfehlungsstärke beruht auf einer individuellen Bewertung durch ein Expertenpanel anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 Punkten. Zur Kennzeichnung der Empfehlungsstärke wird der im Expertenpanel ermittelte durchschnittliche VAS-Wert, inklusive 95 %-Konfidenzintervall, angegeben. Dieses Klassifizierungssystem lässt sich nicht auf das Verfahren der NVL übertragen, da für die Empfehlungsstärke keine Abgrenzung zwischen starken, schwachen oder offenen Empfehlungen vorgegeben ist. Die Interpretation der durch die VAS-Werte

ausgedrückten Empfehlungsstärke obliegt allein dem Leitliniennutzer. Die Empfehlungen der EULAR-Leitlinien konnten somit nur dann in die Bewertung der DMP-Relevanz einfließen, wenn zusätzlich zur (nicht übertragbaren) Empfehlungsstärke auf eine hochwertige Evidenzgrundlage verwiesen wurde. Dagegen unterbleibt die Feststellung einer (potenziellen) DMP-Relevanz (z. B. für den Bereich bildgebende Diagnostik) grundsätzlich, wenn von den EULAR-Leitlinien Empfehlungen auf schwacher Evidenzgrundlage abgegeben werden, auch wenn eine mittlere VAS um 9 mit engem Konfidenzintervall (vermeintlich hoher Empfehlungsgrad) vorliegt. Ähnliches gilt für die Leitlinie DGRh 2012, bei der die Leitlinienautoren die Stärke der Empfehlungen in einem Konsensprozess in der Autorengruppe mithilfe eines „mittleren Grades der Zustimmung“ angegeben haben. Dieses Klassifizierungssystem lässt sich ebenfalls nicht auf das Verfahren der NVL übertragen und die Empfehlungen dieser Leitlinie konnten nur dann in die Bewertung mit einfließen, wenn in den Empfehlungen auf eine hochwertige Evidenzgrundlage (LoE) verwiesen wurde.

Zusammenhang von Stärke der Leitlinienempfehlungen (GoR) und Evidenzgrad (LoE)

Die Feststellung einer Relevanz für ein DMP hängt entsprechend der hier angewendeten Methodik erheblich davon ab, ob die Leitlinienautoren ihre Empfehlungen mit einem hohen GoR aussprechen, also die Befolgung ihrer Empfehlung nachdrücklich anraten. In diese Bewertung fließt nicht nur die Güte der zugrunde liegenden Evidenz ein. In unterschiedlicher Art und Weise werden neben der Qualität der Evidenzgrundlage auch Nutzen-Schaden-Abwägungen, versorgungssystemspezifische Überlegungen sowie Experten- und Betroffenenvoten zu zusätzlichen medizinischen, sozialen, patientenspezifischen und ökonomischen Gesichtspunkten zu einem GoR zusammengeführt [114,115]. Diese Konsensprozesse sind nicht immer nachvollziehbar beschrieben und formalisiert, sondern können auch informell gestaltet sein. Im Ergebnis der Bewertung können Konstellationen resultieren, wo hohe Empfehlungsstärken mit schwacher Evidenzgüte und umgekehrt einhergehen. Insoweit basiert die hier gewählte Methodik zur Ermittlung einer Relevanz für ein DMP in Teilen auf einer Kenngröße (GoR), deren Zustandekommen oft nicht ausreichend transparent wird. Weil aber die Empfehlungsstärke mehrere Bewertungsdimensionen und Perspektiven reflektiert, scheint sie vor allem gegenüber eindimensionalen Bewertungskriterien wie dem LoE insgesamt am besten als Maß geeignet, aus dem eine Bewertung der Relevanz für ein DMP abgeleitet werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung beruht zum Beispiel eine Empfehlung im Themengebiet „Medikamentöse Therapie – allgemeine Therapiehinweise“ und „– krankheitsmodifizierende Medikamente“ auf einer schwachen Evidenzgrundlage, die nicht der Kategorie Ia / Ib des G-BA entspricht. Dennoch wird diese Empfehlung mit einer hohen Empfehlungsstärke hinterlegt. Dies gilt auch für die unter „nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen“ angeführten Empfehlungen zur Ernährungsumstellung auf mediterrane Küche.

Andere Empfehlungen dagegen sind mit einer niedrigen Empfehlungsstärke versehen – aber die zugrunde liegende Evidenz entspricht der Kategorie Ia / Ib des G-BA. Dieses trifft im Themengebiet „Medikamentöse Therapie“ auf mehrere Empfehlungen der Leitlinie CRA

2012 bio unter Kombinationstherapie mit mehreren csDMARD und beim Wechsel von TNF- α -Antagonisten auf ein anderes bDMARD zu.

Es kann bei der Formulierung von Anforderungen an ein DMP sinnvoll sein, zu bestimmten Fragestellungen ergänzende Recherchen nach aktueller Primärliteratur durchzuführen (im Abschnitt „Indikationsstellung mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten“ hinsichtlich der Entwicklung von Malignomen unter TNF- α -Antagonisten oder aber der Röntgendiagnostik im Abschnitt „bildgebende Untersuchungen“.

Aktualität von Leitlinien

Leitlinien bilden den Versorgungsstandard ab, können aber aufgrund ihres Erstellungsprozesses nur verzögert aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Ergebnisse abbilden. In diesen Bericht wurden nur Leitlinien eingeschlossen, die von den Autoren zum Zeitpunkt der Erstrecherche als gültig gekennzeichnet waren und deren Veröffentlichung ab Januar 2009 erfolgte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Abschlussberichts befinden sich laut Website der Leitlinienersteller jedoch 4 der 18 Leitlinien (BSR 2010 antiTNF, BSR 2010 bio, BSR 2011 RTX, NCCCC 2009) in Überarbeitung. Die Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinien ist für 2016 beziehungsweise 2017 angekündigt.

A4.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Kapitel 5 unter der Zwischenüberschrift „Ergänzungen auf Basis der Stellungnahmen und Erörterung“ adressiert wurden:

- Begleiterkrankungen und Multimorbidität: Stellungnehmende nennen verschiedene Risikofaktoren oder bedeutsame Begleiterkrankungen, die unter anderem bei einer DMARD-Therapie zu berücksichtigen seien und aus ihrer Sicht in dem Bericht nicht ausreichend Beachtung finden (siehe Abschnitte A4.2.5 und A4.2.7).
- Medikamentöse Therapie mit DMARD: Stellungnehmende nennen verschiedene Empfehlungen zur Darreichungsform, zum Monitoring, zu Sicherheitsaspekten und zur Kombination von DMARD, die ihres Erachtens im Bericht nicht ausreichend Beachtung finden beziehungsweise ihrer Ansicht nach falsch dargestellt werden (siehe Abschnitte A4.2.6, A4.2.11, A4.2.12).
- Fehlende Aspekte: Stellungnehmende nennen klinisch bedeutsame Aspekte, die in den eingeschlossenen Leitlinien nicht abgebildet seien beziehungsweise nicht in allen Punkten dem aktuellen Wissensstand entsprächen. So weisen sie unter anderem auf neue

Erkenntnisse hinsichtlich der intraartikulären Glukokortikoidtherapie und neue Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität hin (siehe Abschnitte A4.2.3, A4.2.5 und A4.2.7). Weiterhin wird auf die Möglichkeit von Augenkomplikationen im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie verwiesen (siehe Abschnitt A4.2.5).

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.2.1 bis A4.2.13 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.2.1 Methode zur Bestimmung der DMP-Relevanz

Im Rahmen der Stellungnahmen wird angemerkt, dass die Bewertungsmethodik hinsichtlich der deutschen Literatur bei der Entwicklung eines deutschen DMP nicht angemessen sei.

Gemäß Auftrag erfolgte eine systematische Recherche nach deutschen Leitlinien und nach Leitlinien, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die DMP-Relevanz von Leitlinienempfehlungen wird, wie in Kapitel 3 und Abschnitt A2.1.4 beschrieben, primär auf Basis des von den Leitlinienautoren festgesetzten Empfehlungsgrades (GoR) bestimmt. Der GoR beruht in der Regel auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz.

A4.2.2 Einschluss weiterer Leitlinien

In den Stellungnahmen wird auf die EULAR-Leitlinie [22] zu Schulungen der Versicherten aus dem Jahr 2014 hingewiesen.

Die Leitlinie wurde im Rahmen der Nachrecherche zum Abschlussbericht identifiziert, die Empfehlungen wurden extrahiert und in Abschnitt A3.4.7 in der Extraktionstabelle (Tabelle 23) ergänzt sowie in der Synthese berücksichtigt.

Mehrere Stellungnehmende verweisen auf die Leitlinie „Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus“ [21] und schlagen vor, diese in den Abschlussbericht einzuschließen.

Die Leitlinie wurde nach erneuter Prüfung in den Abschlussbericht eingeschlossen und die dazugehörigen Empfehlungen für die Leitliniensynapse berücksichtigt.

Ein weiterer Stellungnehmender schlägt vor, die Leitlinie „Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis“ [71] in den Abschlussbericht einzuschließen.

Gemäß den Methoden zum Einschluss evidenzbasierter Leitlinien wurden in den Bericht nur Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (LoE und / oder GoR) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (siehe Abschnitt A2.1.1.6). In der vom Stellungnehmenden genannten Leitlinie konnten keine Hinweise darauf gefunden werden, dass die Leitlinienautoren eine systematische Literatursuche durchgeführt haben. Da damit die Anforderungen an die Evidenzbasierung einer Leitlinie nicht erfüllt sind, konnte die Leitlinie nicht in den Bericht eingeschlossen werden.

Weiterhin wird von einem Stellungnehmenden angemerkt, dass, wenn auch Kinder mit Rheuma Gegenstand des Berichts sein sollten, eine Leitlinie zur juvenilen idiopathischen Arthritis eingeschlossen werden sollte [72].

Gemäß Auftrag des G-BA wurde eine Leitliniensynopse für ein DMP Rheumatoide Arthritis erstellt. Die Population des Berichts ist in Abschnitt A2.1.1.1 des Berichts beschrieben.

A4.2.3 Berücksichtigung aktueller Evidenz

In den Stellungnahmen wird angeregt, bei der Erstellung eines DMP zur rheumatoiden Arthritis aktuelle Studien zu berücksichtigen, um Evidenz abzubilden, die noch keinen Eingang in die Leitlinien gefunden hat. Dies betrifft folgende Punkte:

- sportliche Aktivität und Bewegungsübungen [40-48],
- Grenzdosis der Bioverfügbarkeit von MTX [49],
- intraartikuläre Glukokortikoidtherapie [59,60,116].

Gemäß Auftrag des G-BA sollte eine systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie die Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis durchgeführt werden. Dieser Auftrag sieht keine Analyse von Einzelstudien vor. Die Entscheidung über die Berücksichtigung und Sichtung von Primärdaten obliegt dem G-BA. Die von den Stellungnehmenden im Rahmen der Stellungnahmen genannten Studien wurden dennoch dahin gehend geprüft, ob sie die Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien infrage stellen. Gegebenenfalls wurden Hinweise in Kapitel 5 aufgenommen.

A4.2.4 Primärdatensichtung

Bezugnehmend auf die Malignome unter TNF- α -Antagonisten-Therapie wird weiterhin nachgefragt, wer die Primärdatensichtung durchführe.

Die Sichtung von Primärdaten ist nicht Inhalt des Auftrags. Der G-BA behält sich im Rahmen seiner Verfahrensordnung das Recht vor, weitere Informationen in die Gestaltung von Richtlinien für ein DMP einzubeziehen.

A4.2.5 Fehlende Aspekte

In den Stellungnahmen wird eine Reihe von Aspekten genannt, die nach Ansicht der Stellungnehmenden in der Leitliniensynopse nicht ausreichend dargestellt worden sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Aspekte:

- Eine Augenbeteiligung bei Patienten mit RA sei häufig. Es wird auf fehlende Empfehlungen zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Maßnahmen diesbezüglich verwiesen.
- Es wird angemerkt, dass TCZ aufgrund des Zulassungsstatus und in Anbetracht der in Studien genannten Gleichwertigkeit durchaus auch bei MTX-Verträglichkeit (Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX) eingesetzt werden könne.
- Es wird angeregt, dass eine routinemäßige Überprüfung auf das Vorliegen einer latenten TBC-Infektion vor Beginn einer TNF- α -Antagonisten-Therapie erfolgen sollte, um eine Elimination von TNF- α durch TNF- α -Inhibitoren zu vermeiden [50,117].
- Es wird angemerkt, dass die Feststellung der DMP-Relevanz zur Therapie mit RTX angepasst werden solle. So sei nicht nachgewiesen, dass RTX besser als die übrigen Biologika bei RF-positiven Patienten oder bei Kontraindikationen für TNF- α -Antagonisten wirke.
- Es wird auf die potenziellen Sicherheitsprobleme der DMARD-Therapie insbesondere bei TCZ und RTX verwiesen.
- Es wird darauf hingewiesen, dass für die Messung der Krankheitsaktivität weitere Instrumente (CDAI-Index, boolescher Ansatz) vorlägen.

Zu allen unter A4.2.5 genannten Aspekten wurden in den eingeschlossenen Leitlinien entweder keine formal gekennzeichneten Empfehlungen (siehe Abschnitt A2.1.1.4) oder keine Empfehlungen mit hohem GoR / LoE identifiziert (A2.1.4). Daher konnten die Aspekte keinen Eingang in die Leitliniensynopse finden.

A4.2.6 Fehlende Empfehlungen

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung zur Therapie mit bDMARD hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF- α -Antagonisten aus der Leitlinie CRA 2012 bio nicht für die Beurteilung der DMP-Relevanz herangezogen worden sei.

Es erfolgte eine entsprechende Anpassung der Empfehlung in Abschnitt A3.4.4.2.2.3 und in Abschnitt 4.4.4.2.2.3, die jedoch keine Auswirkungen auf die Feststellung der DMP-Relevanz hat.

Ein Stellungnehmender merkt an, dass TCZ zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie BSR 2013 TCZ noch nicht subkutan verfügbar gewesen und mittlerweile die Gleichwertigkeit der subkutanen Gabe in kontrollierten Studien gezeigt worden sei. Dagegen wird von einem

anderen Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass die subkutane Gabe von TCZ nicht mit eingeschlossen sei und sich die Behandlung mit TCZ explizit auf die intravenöse Gabe beziehe.

Es konnten in den eingeschlossenen Leitlinien keine Empfehlungen diesbezüglich identifiziert werden. Daher konnten die Aspekte keinen Eingang in die Leitliniensynopse finden.

A4.2.7 Einschätzung der DMP-Relevanz

Die Stellungnehmenden nennen verschiedene Punkte die, über die Darstellung im vorliegenden Bericht hinaus, Bedeutung für ein DMP Rheumatoide Arthritis haben könnten. Dabei handelt es sich um die im Folgenden aufgeführten Aspekte:

- Berücksichtigung von Risikofaktoren wie
 - Schwangerschaft
 - infektiöse Erkrankungen
 - kardiovaskuläre Erkrankungen
- perioperatives Management
- Monitoring über Bildgebung

Für die von den Stellungnehmenden angesprochenen Aspekte liegen keine Leitlinienempfehlungen vor, die mit einem hohen GoR oder alternativ hohen LoE hinterlegt sind. Zu diesen Themenaspekten konnte daher keine (potenzielle) DMP-Relevanz festgestellt werden.

Weiterhin werden verschiedene Elemente eines DMP beschrieben, die im Bericht als potenziell relevant dargestellt werden, auf Wunsch der Stellungnehmenden jedoch als relevant eingestuft werden sollten:

- frühzeitige Überweisung an einen Rheumatologen
- Therapieziele Remission und Minimierung der Krankheitsaktivität
- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Einsatz von Orthesen
- regelmäßige Überprüfung und Anpassung der medikamentösen Therapie
- multidisziplinäre Prävention und Behandlung insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen

Die Relevanz von Leitlinienempfehlungen für ein DMP wird im Bericht, wie in Abschnitt A2.1.4 beschrieben, anhand der in den Leitlinien angegebenen GoR oder alternativ LoE festgestellt. Um mindestens als DMP-relevant eingestuft zu werden, müssen zu dem jewei-

ligen Aspekt inhaltlich konsistente Empfehlungen verschiedener Leitlinien mit mehrheitlich (> 50 %) hohen GoR oder alternativ mehrheitlich hohen LoE vorliegen. Nach Prüfung der entsprechenden Stellen des Berichts ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

A4.2.8 Hintergrundinformationen

Im Rahmen der Stellungnahmen wird nachgefragt, wie Informationen aus Hintergrundtexten – beispielsweise Therapieziele oder weitere Aspekte, die nicht in Empfehlungen abgebildet seien – in ein DMP integriert würden. Dabei handele es sich um Informationen aus Hintergrundtexten zu Empfehlungen oder um Empfehlungen ohne Empfehlungscharakter (Good Clinical Practice Points).

Gemäß Auftrag vom G-BA wird eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien durchgeführt und die Leitlinienempfehlungen gekennzeichnet, die für ein DMP relevant sind. Alle wesentlichen Aussagen von Leitlinien sollten – so auch die Aussage in entsprechenden Leitlinienmanualen – in eindeutig identifizierbaren Leitlinienempfehlungen abgebildet sein. Es werden keine Hintergrundinformationen zu Empfehlungen abgebildet.

A4.2.9 Kontraindikationen für TNF-Inhibitoren

In den Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass für Herzinsuffizienzpatienten die Kontraindikationen für TNF-Inhibitoren für Patienten im NYHA-Stadium I/II aus den Leitlinien nicht zu übernehmen seien und insbesondere für Etanercept keine Kontraindikation bestehe.

Aus den eingeschlossenen Leitlinien sind diese Informationen so nicht zu entnehmen. Zu diesen Themenaspekten konnte daher keine Änderung der Synthese abgeleitet werden.

A4.2.10 Klassifikationskriterien

In den Stellungnahmen wird angemerkt, dass neben der neuen ACR-Klassifikation von 2010 auch die Klassifikationskriterien von 1987 zur Diagnostik von rheumatoider Arthritis weiterhin als relevant erachtet würden.

Beide Klassifikationskriterien sind im Vorbericht enthalten. Für die Leitliniensynopse des Abschlussberichts konnte keine Änderung abgeleitet werden. Zur Verdeutlichung wurde ein Verweis auf die älteren Kriterien (Tabelle 3) in Kapitel 1 ergänzt.

A4.2.11 Methotrexat

Im Rahmen einer Stellungnahme wird angeregt, die Angaben zu Methotrexat im Bericht dezidiert darzustellen:

- Es wird vorgeschlagen, die Effektivität, die Dosierung und die verschiedenen Darreichungsformen von MTX ausführlicher zu beschreiben.

- Weiterhin wird angemerkt, dass die Aussage einer Gleichwertigkeit von Sulfasalazin und MTX als Initialtherapie nicht in ein DMP übernommen werden sollte.

Aus den eingeschlossenen Leitlinien sind diese Informationen so nicht zu entnehmen. Zu diesen Themenaspekten konnte daher keine Änderung der Synthese abgeleitet werden.

- Es wird angemerkt, dass 1 pharmazeutischer Unternehmer die Zulassung für verschiedene Darreichungsformen (Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen) besitze.

Die entsprechende Fußnote wurde diesbezüglich angepasst.

A4.2.12 Kombinationstherapie bDMARD und andere csDMARD

Es wird im Rahmen einer Stellungnahme darauf verwiesen, dass für die Empfehlungen zur Kombination von bDMARD mit anderen csDMARD ausschließlich die Kombination mit MTX eine Zulassung in Deutschland besitze. Die Kombination von bDMARD mit anderen csDMARD außer MTX komme einem Off-Label-Use gleich.

Die Formulierungen wurden für diese Kombinationstherapie im Bericht geprüft. Es wurde die entsprechende Fußnote ergänzt.

A4.2.12.1 Kombinationstherapie MTX und Leflunomid

Im Rahmen der Stellungnahmen wird angemerkt, dass die Kombinationstherapie MTX und Leflunomid missverständlich dargestellt worden sei. Die Formulierung im entsprechenden Abschnitt A3.4.4.2.2.1 wurde überarbeitet.

A4.2.12.2 Kombination Infliximab mit MTX

Es wird insbesondere für die Empfehlungen der Leitlinie ACR 2012 zur Kombinationstherapie Infliximab und MTX um eine Anpassung hinsichtlich der DMP-Relevanz gebeten. Die entsprechenden Empfehlungen befinden sich aufgrund der Aktualisierung der Leitlinie (nun ACR 2015) nicht mehr im Abschlussbericht.

A4.2.13 Ernährung

Im Rahmen einer Stellungnahme wird angemerkt, dass immer noch unklar sei, ob bestimmte Ernährungsweisen einen Einfluss auf die Symptome einer RA hätten.

Aus den Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind die Informationen so entnommen wie in der Leitliniensynapse beschrieben. Zu diesem Themenaspekt konnte daher keine Änderung der Synthese erfolgen.

A5 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung [online]. 11.08.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
2. Bundesversicherungsamt. Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [online]. 01.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/druckversion/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>.
3. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and disease management. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(27-28): 477-484.
4. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 707-722.
5. Robert Koch-Institut. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: RKI; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/red8yNOhcqG2/PDF/221RfeT2UwYJ.pdf.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2569-2581.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis: a national clinical guideline. 2011. (SIGN Guidelines; Band 123). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.
8. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis: is there a window of opportunity? J Rheumatol Suppl 2007; 80: 1-7.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31(3): 315-324.
10. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0021_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31(2): 390-392.
12. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990. URL: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=1626&page=R1.

13. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.
14. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print].
15. Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E et al. Supplementary online content for "The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 53(7): 1344-1346": full guideline [online]. 2014 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2014/b/bsr_bhpr_guideline_for_the_use_of_intravenous_tocilizumab_in_the_treatment_of_adult_patients_with_rheumatoid_arthritis.pdf.
16. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M et al. Supplementary online content for "BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(12): 2311-2313": full guideline [online]. 2011 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2011/05/04/ker106a.DC1/ker106b.pdf>.
17. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. Supplementary online content for "BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(11): 2217-2219": full guideline [online]. 2010 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2010/09/14/keq249a.DC1/keq249b.pdf>.
18. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R et al. Supplementary online content for "BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (6): 1197-1199": full guideline [online]. 2010 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2010/04/04/keq006a.DC1/keq006b.pdf>.
19. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1583-1602.
20. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1559-1582.

21. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0041_S1_Medikamentöse_Therapie_der_rheumatoide_Arthritis_2012-07.pdf.
22. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 954-962.
23. 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. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492-509.
24. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, Van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 804-814.
25. Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19.
26. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 69(2): 325-331.
27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/cg79-rheumatoid-arthritis-full-guideline3>.
28. National Health and Medical Research Council. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. South Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2009. URL: http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf.
29. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 631-637.
30. Medac. Methotrexat 5 Injektionslösung medac: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Pfizer. Lantarel FS 7,5/10/15/20/25 mg Fertigspritze: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

32. Pfizer. Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/- 50 mg: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. Tofacitinib [online]. In: PharmaWiki: Medikamente und Gesundheit. 24.09.2013 [Zugriff: 09.07.2015]. URL: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Tofacitinib>.
34. European Medicines Agency. Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz (Tofacitinib): Ausgang der Überprüfung [online]. 26.07.2013 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf.
35. Roche. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Kerschman Schindl K, Machold K. Rehabilitation von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Phys Rehab Kur Med 2011; 21(6): 297-310.
37. Raspe H, Ekkernkamp M, Matthis C, Raspe A, Mittag O. Bedarf an rehabilitativen Leistungen: Theorie und Empirie. Rehabilitation (Stuttg) 2005; 44(6): 325-334.
38. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev 2005; 57(2): 163-172.
39. Ratiopharm. Minocyclin-ratiopharm 100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012929>.
40. Cima SR, Barone A, Porto JM, De Abreu DC. Strengthening exercises to improve hand strength and functionality in rheumatoid arthritis with hand deformities: a randomized, controlled trial. Rheumatol Int 2013; 33(3): 725-732.
41. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2013; (8): CD008322.
42. Hurkmans E, Van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006853.
43. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Coker B, Choy E, Bearne LM. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66(2): 217-227.
44. Mattukat K, Rennert D, Brandes I, Ehlebracht-König I, Kluge K, Mau W. Short- and long-term effects of intensive training and motivational programme for continued physical activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. Eur J Phys Rehabil Med 2014; 50(4): 395-409.

45. Nordgren B, Friden C, Demmelmaier I, Bergström G, Lundberg IE, Dufour AB et al. An outsourced health-enhancing physical activity programme for people with rheumatoid arthritis: exploration of adherence and response. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(6): 1065-1073.
46. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, Van den Hout WB et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(8): 1054-1062.
47. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1819-1825.
48. Williams MA, Williamson EM, Heine PJ, Nichols V, Glover MJ, Dritsaki M et al. Strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand (SARAH): a randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(19): 1-222.
49. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1549-1551.
50. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 2005; 74: 35-39.
51. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9): 1524-1529.
52. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121(10 Suppl 1): S9-S14.
53. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 3): iii30–iii34.
54. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 551-558.
55. Feist E, Pleyer U. Erkrankungen des äußeren Auges bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2010; 69(5): 403-410.
56. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4): 835-854.
57. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 415-422.

58. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(11): 1913-1919.
59. Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 851-856.
60. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM, Junker P, Podenphant J, Ellingsen T et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 21.10.2015 [Epub ahead of print].
61. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-586.
62. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Genf: WHO; 2003. URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf.
63. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001; 286(12): 1461-1467.
64. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 224-233.
65. AGREE Collaboration. The appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. London: AGREE Research Trust; 2006.
66. Ketola E, Kaila M, Honkanen M. Guidelines in context of evidence. *Qual Saf Health Care* 2007; 16(4): 308-312.
67. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem* 2006; 52(1): 65-72.
68. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II: AGREE II instrument [online]. 09.2013 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf.
69. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Methoden-Report: Version 1.0 [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 09.09.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.auf1.pdf.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 09.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerFO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
71. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 287-297.
72. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Neudorf U, T. N, Baus H et al. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis [online]. 12.2011 [Zugriff: 22.01.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-012l_S2k_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_Diagnostik_Therapie_2011-12.pdf.
73. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis: disclosures of relationships [online]. 18.11.2015. URL: http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/GL_QOC_BoD_ACR%20Disclosure%20Summary.pdf.
74. 2014 American College of Rheumatology recommendations for the for the use of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis: project plan [online]. [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Rheumatoid%20Arthritis%20Guidelines%20Project%20Plan.pdf>.
75. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 1 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]" [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.
76. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 2 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": literature search strategies [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.
77. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 3 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": flowchart of the study selection process [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

78. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 5 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": executive summary of recommendations for patients with early RA, established RA, and high-risk comorbidities [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.
79. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 4 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": recommendation statements considered but dropped, related to PICO questions that were dropped [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.
80. Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E et al. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 53(7): 1344-1346.
81. Royal College of Physicians. Concise guidance to good practice: a new series of evidence-based guidelines for clinical management [online]. 2003 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/conciseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>.
82. Canadian Rheumatology Association. Supplementary online content for "Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1583-1602": appendices [online]. [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://rheum.ca/images/documents/supporting_information_Rheumatology.pdf.
83. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Leitlinienreport zur Leitlinie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012; adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S1_Medikamentoeese_Therapie_rheumatoide_Arthritis_2012-verlaengert.pdf.
84. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Leitlinie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus; Erklärungen über Interessenkonflikte; tabellarische Zusammenfassung [online]. [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/060_D_Ges_fuer_Rheumatologie/060-004i_S1_Medikament%C3%B6se_Therapie_der_rheumatoide_Arthritis_2012.pdf.
85. Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U, Wollenhaupt J. Systematische Literaturrecherche für die S1-Leitlinie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2012; 71(7): 604-618.

86. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Leitlinienreport: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002m_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf.
87. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 4 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": list of papers included from the systematic literature review [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp4.pdf>.
88. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 3 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": categories of evidence and Strength of recommendations [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp3.pdf>.
89. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 2 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": systematic literature search [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp2.pdf>.
90. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 1 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": definition of patient education and research questions for the systematic literature review [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp1.pdf>.
91. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 516-528.
92. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence (March 2009) [online]. [Zugriff: 20.01.2015]. URL: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

93. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492-509": online table [online]. [Zugriff: 19.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.DC1/annrheumdis-2013-204573supp_table.pdf.
94. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 510-515.
95. 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. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 529-535.
96. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1172-1176.
97. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170(6): 348-351.
98. Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19": appendix 1; search terms systematic literature review [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds1.pdf.
99. Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19": appendix 2; flowchart results of the systematic literature review [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds2.pdf.
100. Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19": appendix 3; tables [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds3.pdf.

101. Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71(1): 13-19": appendix 4; studies included [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds4.pdf.
102. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. Supplementary online content for "EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 69(2): 325-331": appendix [online]. 2009 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2010/03/11/ard.2009.113696.DC1/ARD_Appendix_1_113696.doc.
103. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. Supplementary online content for "EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 69(2): 325-331": tables [online]. 2009 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2010/03/11/ard.2009.113696.DC1/ARD_Supplementary_tables_113696.doc.
104. National Institute for Health and Care Excellence. CG79 Rheumatoid arthritis: evidence tables [online]. 25.02.2009 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/cg79-rheumatoid-arthritis-evidence-tables2>.
105. Royal College of Physicians. CG79 Rheumatoid arthritis: full guideline appendices [online]. 25.02.2009 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/cg79-rheumatoid-arthritis-full-guideline-appendices2>.
106. March L, Rada J, Haesler E, Jasper A. Early rheumatoid arthritis: a literature review of recent evidence [online]. 08.2009 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/ra_literaturereview.pdf.
107. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN Publications; Band 50). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50nov2011.pdf>.
108. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 638-643.

109. Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband. Vereinbarung über die Delegation ärztlicher Leistungen an nichtärztliches Personal in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 28 Abs. 1 S. 3 SGB V vom 1. Oktober 2013 [online]. 01.01.2015 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag/bmv_anlagen_neu/BMV_Anlage_Nr_24_Delegation.pdf.
110. Schlette S, Lisac M, Blum K. Integrated primary care in Germany: the road ahead. *Int J Integr Care* 2009; 9(2): e14.
111. Rosemann T, Joest K, Körner T, Schaefer R, Heiderhoff M, Szecsenyi J. How can the practice nurse be more involved in the care of the chronically ill? The perspectives of GPs, patients and practice nurses. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 14.
112. Van den Berg N, Meinke C, Heymann R, Dreier A, Terschüren C, Hoffmann W. Community Medicine Nurses: Arztunterstützung in ländlichen Regionen. *Pflege & Gesellschaft* 2007; 12(2): 118-134.
113. Van den Berg N, Fiss T, Meinke C, Heymann R, Scriba S, Hoffmann W. GP-support by means of AGnES-practice assistants and the use of telecare devices in a sparsely populated region in Northern Germany: proof of concept. *BMC Fam Pract* 2009; 10: 44.
114. Council of Europe. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices: recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2002. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/coe-rec-2001-13.pdf>.
115. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development; 9: grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 21.
116. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis: MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1789-1795.
117. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K. Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2009; 68(5): 411-416.

A6 Leitlinienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Leitlinien

ACR 2015

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print].

Begleitdokumente

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 1 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]" [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 2 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": literature search strategies [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 3 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": flowchart of the study selection process [online]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 4 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": recommendation statements considered but dropped, related to PICO questions that were dropped [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. Supplementary appendix 5 for "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 06.11.2015 [Epub ahead of print]": executive summary of recommendations for patients with early RA, established RA, and high-risk comorbidities [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39480/supinfo>.

BSR 2013 TCZ

Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E et al. Supplementary online content for "The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2013; 53(7): 1344-1346": full guideline [online]. 2014 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2014/b/bsr_bhpr_guideline_for_the_use_of_intravenous_tocilizumab_in_the_treatment_of_adult_patients_with_rheumatoid_arthritis.pdf.

Begleitdokumente

Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E et al. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2013; 53(7): 1344-1346.

Scottish Intercollegiate Guideline Network. Guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN Publications; Band 50). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50nov2011.pdf>.

BSR 2011 RTX

Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M et al. Supplementary online content for "BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011; 50(12): 2311-2313": full guideline [online]. 2011 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2011/05/04/ker106a.DC1/ker106b.pdf>.

Begleitdokumente

Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M et al. BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011; 50(12): 2311-2313.

Royal College of Physicians. Concise guidance to good practice: a new series of evidence-based guidelines for clinical management [online]. 2003 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/conciseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>.

BSR 2010 antiTNF

Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. Supplementary online content for "BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(11): 2217-2219": full guideline [online]. 2010 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2010/09/14/keq249a.DC1/keq249b.pdf>.

Begleitdokumente

Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(11): 2217-2219.

Royal College of Physicians. Concise guidance to good practice: a new series of evidence-based guidelines for clinical management [online]. 2003 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/conciseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>.

BSR 2010 bio

Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R et al. Supplementary online content for "BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology (Oxford) 2010; 49 (6): 1197-1199": full guideline [online]. 2010 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2010/04/04/keq006a.DC1/keq006b.pdf>.

Begleitdokumente

Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology (Oxford) 2010; 49 (6): 1197-1199.

Royal College of Physicians. Concise guidance to good practice: a new series of evidence-based guidelines for clinical management [online]. 2003 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/conciseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>.

CRA 2012 bio

Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. J Rheumatol 2012; 39(8): 1583-1602.

Begleitdokument

Canadian Rheumatology Association. Supplementary online content for "Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. J Rheumatol 2012; 39(8): 1583-1602": appendices [online]. [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://rheum.ca/images/documents/supporting_information_Rheumatology.pdf.

CRA 2012 safety

Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2012; 39(8): 1559-1582.

Begleitdokument

Canadian Rheumatology Association. Supplementary online content for "Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. J Rheumatol 2012; 39(8): 1583-1602": appendices [online]. [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://rheum.ca/images/documents/supporting_information_Rheumatology.pdf.

DGRh 2012

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0041_S1_Medikamentöse_Therapie_der_rheumatoide_Arthritis_2012-07.pdf.

Begleitdokument

Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U, Wollenhaupt J. Systematische Literaturrecherche für die S1-Leitlinie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis. Z Rheumatol 2012; 71(7): 604-618.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Leitlinienreport zur Leitlinie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012; adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S1_Medikamentöse_Therapie_rheumatoide_Arthritis_2012-verlaengert.pdf.

DGRh 2011

Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0021_S3_Management_für_e_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf.

Begleitdokument

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Leitlinienreport: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002m_S3_Management_für_e_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf.

EULAR 2014

Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962.

Begleitdokumente

Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1172-1176.

Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 1 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": definition of patient education and research questions for the systematic literature review [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp1.pdf>.

Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 2 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": systematic literature search [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp2.pdf>.

Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 3 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": categories of evidence and Strength of recommendations [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807supp3.pdf>.

Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C et al. Online supplementary file 4 for "EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 954-962": list of papers included from the systematic literature review [online]. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://ard.bmj.com/content/suppl/2015/03/03/annrheumdis-2014-206807.DC1/annrheumdis-2014-206807su>

EULAR 2013 bio

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. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 492-509.

Begleitdokumente

Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 510-515.

Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 516-528.

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. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 529-535.

EULAR 2013 imaging

Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, Van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 804-814.

Begleitdokumente

Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, Van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 804-814" [online]. 2013 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2013/03/19/annrheumdis-2012-203158.DC1/annrheumdis-2012-203158supp_appendix.pdf.

Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1172-1176.

Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170(6): 348-351.

EULAR 2011 nurse

Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19.

Begleitdokumente

Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19": appendix 1; search terms systematic literature review [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds1.pdf.

Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 13-19": appendix 2; flowchart results of the systematic literature review [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds2.pdf.

Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71(1): 13-19": appendix 3; tables [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL:

http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds3.pdf.

Van Eijk-Hustings Y, Van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J et al. Supplementary online content for "EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71(1): 13-19": appendix 4; studies included [online]. [Zugriff: 27.11.2014]. URL:

http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/10/28/annrheumdis-2011-200185.DC1/annrheumdis-2011-200185_ds4.pdf.

EULAR 2009 CVR

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 69(2): 325-331.

Begleitdokumente

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. Supplementary online content for "EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 69(2): 325-331": appendix [online]. 2009 [Zugriff: 16.03.2015]. URL:

http://ard.bmj.com/content/suppl/2010/03/11/ard.2009.113696.DC1/ARD_Appendix_1_113696.doc.

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. Supplementary online content for "EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 69(2): 325-331": tables [online]. 2009 [Zugriff: 16.03.2015]. URL:

http://ard.bmj.com/content/suppl/2010/03/11/ard.2009.113696.DC1/ARD_Supplementary_tables_113696.doc.

NCCCC 2009

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/cg79-rheumatoid-arthritis-full-guideline3>.

Begleitdokumente

National Institute for Health and Care Excellence. CG79 Rheumatoid arthritis: evidence tables [online]. 25.02.2009 [Zugriff: 19.11.2014]. URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/cg79-rheumatoid-arthritis-evidence-tables2>.

National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults [online]. 08.2013 [Zugriff: 26.11.2014]. (NICE Clinical Guidelines; Band 79). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/guidance-rheumatoid-arthritis-pdf>.

Royal College of Physicians. CG79 Rheumatoid arthritis: full guideline appendices [online]. 25.02.2009 [Zugriff: 19.11.2014]. URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/cg79-rheumatoid-arthritis-full-guideline-appendices2>.

RACGP 2009

National Health and Medical Research Council. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. South Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2009. URL:

http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf.

Begleitdokumente

March L, Rada J, Haesler E, Jasper A. Early rheumatoid arthritis: a literature review of recent evidence [online]. 08.2009 [Zugriff: 17.11.2014]. URL:

http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/ra_literaturereview.pdf.

Royal Australian College of General Practitioners. Recommendations for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis [online]. 08.2009 [Zugriff: 17.11.2014]. URL:

http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/ra_recommendations.pdf.

Royal Australian College of General Practitioners. Early diagnosis and management of rheumatoid arthritis [online]. [Zugriff: 17.11.2014]. URL:

http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/ra_algorithm.pdf.

SIGN 2011

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis: a national clinical guideline. 2011. (SIGN Guidelines; Band 123). URL:

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.

Begleitdokumente

Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of early rheumatoid arthritis (SIGN Guideline 123): search narrative [online]. [Zugriff: 28.10.2014]. URL:

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123narrative.pdf>.

Scottish Intercollegiate Guideline Network. Guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN Publications; Band 50). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50nov2011.pdf>.

T2T 2010

Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 631-637.

Begleitdokument

Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 638-643.

A6.2 Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Azathioprine use in paediatric rheumatology [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Azathioprine%202011.pdf>.
2. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Ciclosporin use in paediatric rheumatology [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Ciclosporin%202011.pdf>.
3. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Methotrexate use in paediatric rheumatology [online]. 28.03.2013 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20Guideline%20for%20Methotrexate%202013.pdf>.
4. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology. Rituximab: guidelines for use in paediatric rheumatology [online]. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Rituximab.pdf>.
5. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology. Hydroxychloroquine in paediatric rheumatology [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Hydroxychloroquine%202011.pdf>.
6. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology. Methyl-Prednisolone use in paediatric rheumatology [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Methylprednisolone%202011.pdf>.
7. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology. Sulfasalazine use in paediatric rheumatology [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20guidance%20for%20Sulfasalazine%202011.pdf>.
8. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Screening for uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) [online]. 18.06.2012 [Zugriff: 23.04.2015]. URL: <http://www.cincinnatichildrens.org/workarea/linkit.aspx?linkidentifier=id&itemid=98368&libid=98065>.

9. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S et al. EULAR-PRoS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11): 1946-1957.
10. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012; 142(2): 176-193.
11. Duru N, Van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1905-1913.
12. Hakala M. Cyclosporin in the treatment of rheumatic diseases [online]. In: EBM-Guidelines. 08.06.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
13. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, Van der Klis F, Kone-Paut I et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1704-1712.
14. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 32(5): 1121-1133.
15. Hooten WM, Timming R, M B, Gaul J, Goertz M, Haake B et al. Health care guideline: assessment and management of chronic pain [online]. 11.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf.
16. Lahdenne P. Diagnosis and epidemiology of arthritis in children [online]. In: EBM-Guidelines. 16.04.2014 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
17. Luosujärvi R. Disease-specific signs and symptoms in patients with inflammatory joint diseases [online]. In: EBM-Guidelines. 29.11.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
18. Luosujärvi R. Clinical examination of patients with joint inflammation in primary health care [online]. In: EBM-Guidelines. 29.11.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
19. National Health and Medical Research Council. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. South Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2009. URL: http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_jia_guideline.pdf.

20. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 414-422.

21. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 1015-1021.

Nicht E2

entfällt

Nicht E3

1. Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J* 2013; 103(8 Pt 2): 576-585.

2. Malaysian Society of Rheumatology. Inflammatory arthritis and biologic therapy: Malaysian consensus [online]. 11.2014 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: http://www.msrm.my/file_dir/23463820354606bd842bdc.pdf.

3. Misra R, Sharma B, Gupta R. Indian Rheumatology Association consensus statement on the management of adults with rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Rheumatology* 2008; 3(3 Suppl): S1-S16.

4. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GK, Li EK, Hong Kong Society of R. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 2011; 30(3): 303-312.

Nicht E4

1. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 640-647.

2. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10): 2499-2512.

Nicht E5

1. Haute Autorité de Santé. Arthrite juvénile idiopathique: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 07.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_31_lap_arthrite_juvenile_web.pdf.

2. Ministry of Health of Ukraine. Rheumatoid arthritis: adapted evidence-based guideline [Ukrainisch] [online]. 11.04.2014 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: <http://www.dec.gov.ua/mtd/revmartr.html>.

3. Spanish Society of Rheumatology. Actualización de la guía de practica clinica para el manejo de la artritis reumatoide en Espana [online]. 12.2011 [Zugriff: 26.11.2014]. URL: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf.

Nicht E6

1. Al-Sukaini A, Azam M, Samanta A. Rheumatology: a clinical handbook. Branbury: Scion Publishing; 2014.

2. Australian Rheumatology Association. Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) in rheumatic diseases: a guide for GPs [online]. 22.12.2010 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: <http://www.rheumatology.org.au/downloads/GPbDMARDsguidelines221210.pdf>.

3. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Guidelines on prescribing for children and young people [online]. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20Guidance%20on%20Prescribing%20for%20Paediatric%20Rheumatology.pdf>.

4. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, LeClercq S et al. Rheumatologists lack confidence in their knowledge of cannabinoids pertaining to the management of rheumatic complaints. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15: 258.

5. Kennedy K. Nutrition guidelines for people with rheumatoid arthritis [online]. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.arthritistoday.org/about-arthritis/types-of-arthritis/rheumatoid-arthritis/daily-life/nutrition/rheumatoid-arthritis-diet.php>.

6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor [online]. 08.2010 [Zugriff: 17.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 195). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta195/resources/guidance-adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-a-tnf-inhibitor-pdf>.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. 02.2010 [Zugriff: 17.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 186). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta186/resources/guidance-certolizumab-pegol-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-pdf>.

8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs [online]. 06.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 225). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta225/resources/guidance-golimumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-previous-disease-modifying-antirheumatic-drugs-pdf>.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis [online]. 12.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 238). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/resources/guidance-tocilizumab-for-the-treatment-of-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf>.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198) [online]. 02.2012 [Zugriff: 17.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 247). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta247>.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Quality standards for rheumatoid arthritis [online]. 06.2013 [Zugriff: 25.02.2015]. (NICE Quality Standards; Band 33). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs33/resources/guidance-quality-standard-for-rheumatoid-arthritis-pdf>.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234) [online]. 04.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 280). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta280/resources/guidance-abatacept-for-treating-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-conventional-disease-modifying-antirheumatic-drugs-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance234-pdf>.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Total hip replacement and resurfacing arthroplasty for endstage arthritis of the hip [online]. 02.2014 [Zugriff: 02.03.2015]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 304). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta304/resources/guidance-total-hip-replacement-and-resurfacing-arthroplasty-for-endstage-arthritis-of-the-hip-review-of-technology-appraisal-guidance-2-and-44-pdf>.

Nicht E7

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Degenerative Gelenkerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis 2008; 35(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-37.
2. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(6): 924-925.

3. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1): 34-45.
4. Hurkmans EJ, van der Giesen FJ, Bloo H, Boonman DCG, Van der Esch M, Fluit M et al. KNGF-guideline for physical therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Dutch Journal of Physical Therapy* 2008; 118(5 Suppl): 1-35.
5. Spanish Society of Rheumatology. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain [online]. 03.2007 [Zugriff: 02.03.2015]. URL: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-ENG.pdf.

Nicht E8

1. Beukelman T, Patkar GM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63(4): 465–482.
2. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(12): 1560-1567.
3. Royal College of Nursing. Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis: guidance for rheumatology practitioners [online]. [Zugriff: 19.11.2014]. URL: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0004/78565/001984.pdf.
4. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762–784.
5. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(5): 625–639.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 964-975.

Nicht E9

entfällt

Nicht E10

1. British Columbia Ministry Of Health, British Columbia Medical Association. Rheumatoid arthritis: diagnosis, management and monitoring [online]. 30.09.2012 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.bcguidelines.ca/pdf/rheumatoid_arthritis.pdf.
2. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology. Standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis [online]. 26.01.2009 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20Standards%20of%20Care%20for%20Juvenile%20Idiopathic%20Arthritis.pdf>.
3. British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology, British Society for Rheumatology. BSPAR/BSR position statement on prescribing of biological therapies in adults with JIA [online]. [Zugriff: 13.01.2015]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2011/c/consensus_statement_biologics_in_adults_with_jia_bspar_20_june_2011.pdf.
4. Bykerk VP, Baron M, Boire G, Haraoui B, Khraishi M, LeClercq S et al. Canadian consensus statement on early optimal therapy in early rheumatoid arthritis. Journal of the Canadian Rheumatology Association 2004; 14(3): 11-13.
5. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2014; 81(4): 287-297.
6. Hakala M. Rheumatoid arthritis [online]. In: EBM-Guidelines. 11.03.2014 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
7. Hakala M. Monitoring rheumatoid arthritis [online]. In: EBM-Guidelines. 30.07.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
8. Hakala M. Aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis [online]. In: EBM-Guidelines. 30.7.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
9. Hakala M. Auranofin in the treatment of rheumatoid arthritis [online]. In: EBM-Guidelines. 07.06.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
10. Hakala M. Sulphasalazine in the treatment of rheumatic diseases [online]. In: EBM-Guidelines. 06.05.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
11. Hakala M. Azathioprine in the treatment of rheumatic diseases [online]. In: EBM-Guidelines. 30.07.2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
12. Haraoui B. Canadian Rheumatology Association position on the use of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. [Zugriff: 19.01.2015]. URL: http://rheum.ca/images/documents/Biologics_in_RA.pdf.

13. Honkanen P. Rheumatoid arthritis surgery [online]. In: EBM Guidelines. 29.09.2015 [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home>.
14. Howie LK, Livermore P. Administering subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis. London: Royal College of Nursing; 2013. URL: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0006/513339/004377.pdf.
15. Isaacs JD, Moreland LW. Fast facts: rheumatoid arthritis. Oxford: Health Press; 2011.
16. Lahdenne P. Juvenile idiopathic arthritis (juvenile rheumatoid arthritis) [online]. In: EBM-Guidelines. 16.04.2014 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/dtk/ebmg/home>.
17. Le Saux N. Biologic response modifiers to decrease inflammation: focus on infection risks. Paediatr Child Health 2012; 17(3): 147-154.
18. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Basher D, Birrell F, Bosworth A et al. Supplementary online content for "British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology (Oxford) 2009; 48(4): 436-439": full guideline [online]. 2009 [Zugriff: 23.04.2015]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/m/management_of_rheumatoid_arthritis_after_first_2_years.pdf.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. Paediatr Child Health 2010; 15(4): 213-225.
20. Royal College of Nursing. Guidelines for the use and administration of rituximab in rheumatoid arthritis (RA) [online]. 22.07.2009 [Zugriff: 27.11.2014]. URL: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0008/262385/Rituximab_protocol.pdf.
21. Royal College of Nursing. Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis: RCN guidance for rheumatology practitioners. London: RCN; 2015. URL: http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0019/611317/RCNguidance_Biologics_WEB_FINAL.pdf.

A1

1. Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Guellac N et al. Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis [online]. 10.2011 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0201_S2K_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2011-10_02.pdf.

2. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Neudorf U, T. N, Baus H et al. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis [online]. 12.2011 [Zugriff: 22.01.2015]. URL:

[http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-0121_S2k_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_Diagnostik_Therapie_2011-12.pdf)

[0121_S2k_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_Diagnostik_Therapie_2011-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-0121_S2k_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_Diagnostik_Therapie_2011-12.pdf).

3. National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults [online]. 08.2013 [Zugriff: 26.11.2014]. (NICE Clinical Guidelines; Band 79). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/guidance-rheumatoid-arthritis-pdf>.

A7 Leitlinienrecherche

A7.1 Suchbegriffe

Recherche in Leitliniendatenbanken

Suchbegriffe für die Freitextsuche in Leitliniendatenbanken:

Englische Suchbegriffe:

rheumatoid arthritis, polyarthritis, rheumatic diseases, inflammatory arthritis

Deutsche Suchbegriffe:

Rheumatoide Arthritis, Primär chronische Polyarthritis, Rheuma

Die Internetseiten aller übrigen Leitlinienanbieter (siehe Abschnitt A7.2) wurden manuell durchsucht.

A7.2 Liste aller durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken

Leitliniendatenbanken

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), DE
- Canadian Medical Association (CMA Infobase), CA
- Guidelines International Network (GIN), INT
- National Guideline Clearinghouse (NGC), US
- NHS Evidence search (NHS), GB
- Trip Database, INT

Fachübergreifende Leitlinienanbieter

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US
- Alberta Medical Association / Toward Optimized Practice (AMA / TOP), CA
- American Medical Directors Association (AMDA), US
- Arzneimittelkommission Ärzteschaft (AkdÄ), DE
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), BE
- British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines (BCC), CA
- Bundesärztekammer (BÄK), DE
- Department of Health, ZA
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV), DE
- Finnish Medical Society (Duodecim), FIN

- Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), GB
- Institute for Clinical Systems Integration (ICSI), US
- Medical Journal of Australia (MJA), AU
- mediX Guidelines, CH
- Ministry of Health (MOH), NZ
- Ministry of Health (MOH), SG
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL), DE
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), GB
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), AU
- New South Wales Departement of Health (NSW Health), AU
- Haute Autorité de Santé (HAS), FR
- World Health Organization (WHO), INT

Fachspezifische Leitlinienanbieter

- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), US
- American Academy of Family Physicians (AAFP), US
- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), US
- American Academy of Pain Medicine (AAPM), US
- American Academy of Pediatrics (AAP), US
- American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation (AAPMR), US
- American College Physicians (ACP), US
- American College of Preventive Medicine (ACPM), US
- American College of Rheumatology (ACR), US
- American College of Surgeons (ACS), US
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), US
- American Geriatrics Society (AGS), US
- American Optometric Association (AOA), US
- American Pain Society (APS), US
- American Society for Radiation Oncology (ASTRO), US
- Arthritis Foundation (AF), US
- Australian Rheumatology Association (ARA), AU

- British Orthopaedic Association (BOA), GB
- British Pain Society (BPS), GB
- British Society for Paediatric and Adolescents Rheumatology (BSPAR), GB
- British Society of Rheumatology (BSR), GB
- Canadian Ophthalmological Society (COS); CA
- Canadian Paediatric Society (CPS), CA
- Canadian Rheumatology Association (CRA), CA
- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTPHC), CA
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), US
- Cincinnati Children´s Hospital Medical Center (CCHMC), US
- College of Physicians and Surgeons of Manitoba (CPSM), CA
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), DE
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), DE
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), DE
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP), DE
- Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie (DGH), DE
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKiC), DE
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), DE
- Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR), DE
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), DE
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), DE
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), DE
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), DE
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR), DE
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), DE
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), DE
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), DE
- Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), DE
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), DE
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP), DE

- Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), DE
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS), DE
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), DE
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), DE
- Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST), US
- European Association of Nuclear Medicine, INT
- European League Against Rheumatism (EULAR), EU
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), DE
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), DE
- Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé (GRAS), FR
- Irish Institute of Radiography and Radiation Therapy (IIR), IR
- New South Wales Therapeutic Assessment Group (NSW TAG), AU
- Ontario College of Pharmacists (OCP), CA
- Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), CA
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), AU
- Royal College of General Practitioners (RCGP), GB
- Royal College of Nursing (RCN), GB
- Royal College of Ophthalmologists (RCO), GB
- Royal College of Physicians of London (RCP), GB
- Royal College of Radiologists (RCR), GB
- Royal College of Surgeons of England (RCSE), GB
- Scottish Society of Rheumatology (SSR), GB
- Sociedad Espanola de Reumatologia (SER), SP
- Society of Interventional Radiology (SIR), US
- Society of Nuclear Medicine (SNM), US

A8 Empfehlungskategorien nach dem Verfahren der NVL und Evidenzeinstufungen nach der Verfahrensordnung des G-BA

Empfehlungsstärken nach dem Verfahren der NVL [69]

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	starke Empfehlung (Hilfsverb „soll / soll nicht“)
B	Empfehlung
0	offen

Klassifizierung der Unterlagen zu diagnostischen Methoden [70]

Evidenzstufe	Bedeutung
Ia	systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
Ib	randomisierte kontrollierte Studien
Ic	andere Interventionsstudien
IIa	systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
IIb	Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Klassifizierung der Unterlagen zu therapeutischen Methoden [70]

Evidenzstufe	Bedeutung
Ia	systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
Ib	randomisierte kontrollierte Studien
IIa	systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
IIb	prospektive vergleichende Kohortenstudien
III	retrospektive vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

A9 Evidenz- und Empfehlungsgrade der eingeschlossenen Leitlinien und ihre Kategorisierung

ACR 2015

2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
high quality	further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	ja
moderate quality	further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	unklar
low quality	further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	nein
very low	any estimate of effect is very uncertain	nein

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A
strong	the desirable effects clearly outweigh the undesirable effects, or clearly do not	ja
conditional	the trade-offs are less certain, either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced	nein

BSR 2013 TCZ

The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1++	high quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	ja
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	ja
1–	meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	ja
2++	high quality systematic reviews of case control or cohort studies high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	nein
2+	well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	nein
2–	case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	nein
3	non-analytic studies, e.g. case reports, case series	nein
4	expert opinion	nein
a: Evidenzgraduierung aus SIGN 50 – A guideline developer`s handbook 2011 [107] RCT: Randomized controlled Trial		

Empfehlungsgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^b
A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ at least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or ▪ a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results 	ja
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ 	unklar
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺ 	unklar
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ evidence level 3 or 4; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 2+ 	nein
<input checked="" type="checkbox"/>	recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	nein

a: Empfehlungsgraduierung aus: SIGN 50 – A guideline developer's handbook 2011 [107]
b: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.
RCT: Randomized controlled Trial

BSR 2011 RTX

BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
Ia	meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs)	ja
Ib	at least one RCT	ja
IIa	at least one well-designed controlled study, but without randomization	nein
IIb	at least one well-designed quasi-experimental design	nein
III	at least one non-experimental descriptive study (e.g. comparative, correlation or case study)	nein
IV	expert committee reports, opinions and/or experience of respected authorities	nein

a: concise guidance to good practice 2003 [81]; as used by the Royal College of Physicians
RCT: Randomized controlled Trial

Empfehlungsgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^b
A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) ▪ at least one RCT 	ja
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ at least one well-designed controlled study, but without randomization ▪ at least one well-designed quasi-experimental design ▪ at least one non-experimental descriptive study (e.g. comparative, correlation or case study) 	unklar
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ expert committee reports, opinions and/or experience of respected authorities 	nein

a: concise guidance to good practice 2003 [81]; as used by the Royal College of Physicians
b: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.
RCT: Randomized controlled Trial

BSR 2010 antiTNF

BSR and BHPR rheumatoid arthritis guideline on safety of anti-TNF therapies

siehe BSR 2011 RTX

BSR 2010 bio

BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy

siehe BSR 2011 RTX

CRA 2012 bio

Canadian Rheumatology Association Recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
I	meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or individual RCT	ja
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ meta-analyses, systematic reviews of observational studies (cohort/case control studies), or individual observational studies ▪ RCT subgroup/post-hoc analyses 	unklar
III	non-analytical studies, e. g., case reports, case series	nein
IV	expert opinion	nein
NR	recommendation are not linked to evidence	nein

NR: not reported; RCT: Randomized controlled Trial

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A
A	strong recommendation: direct level I evidence	ja
B	moderate recommendation: direct level II evidence or extrapolated level I evidence	nein
C	weak recommendation: direct level III evidence or extrapolated level II evidence	nein
D	consensus recommendation: expert opinion based on very limited evidence	nein

CRA 2012 safety

Canadian Rheumatology Association Recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety

siehe CRA 2012 bio

DGRh 2012

Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus

Evidenzgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1	systematisches Review	unklar
2	randomisierte klinische Studien	ja
3	Kohortenstudie	nein
4	Fallbeschreibungen	nein
5	Mechanismus basierte Begründungen	nein

a: Evidenzgraduierung aus Albrecht 2012 [85]

Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlungen wurde anhand eines Konsensprozesses in der Leitlinienautorengruppe anhand eines "Zustimmungsgrades" bestimmt. Für jede Empfehlung wurde der Grad der Annahme (prozentualer Anteil der Teilnehmer, die der Formulierung zugestimmt haben) und der mittlere Grad der Zustimmung angegeben – wobei 10 eine sehr hohe Zustimmung bedeutet und 1 eine sehr niedrige Zustimmung. Dieses System ist nicht auf die NVL-Kategorien übertragbar.

DGRh 2011

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

Evidenzgraduierung

Keine Angaben zur Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A
↑↑	Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die einen eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen.	ja
↑	Diesen Empfehlungen liegen Studien zugrunde mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und / oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko.	unklar
☑	Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensgruppe.	nein

EULAR 2014

EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1A	from meta-analysis of randomized controlled trials	ja
1B	from at least one randomized controlled trial	ja
2A	from at least one controlled study without randomization	nein
2B	from at least one other type of quasi-experimental study	nein
3	from descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case control studies	nein
4	from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	nein

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^a
A	category 1 evidence	ja
B	category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence	unklar
C	category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence	nein
D	category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence	nein

a: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.

EULAR 2013 bio

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Evidenzgraduierung (Therapie)^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1a	SR (with homogeneity ^b) of RCTs	ja
1b	individual RCT (with narrow confidence interval ^c)	ja
1c	all or none ^d	ja ^f
2a	SR (with homogeneity ^b) of cohort studies	unklar
2b	individual cohort study (including low quality RCT; e. g., < 80 % follow-up)	unklar
2c	“outcomes” research; ecological studies	nein
3a	SR (with homogeneity ^b) of case control studies	nein
3b	individual case control study	nein
4	case-series (and poor quality cohort and case control studies ^e)	nein
5	expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	nein

a: OCEBM Graduierung 2009 (Leitlinie zitiert OCEBM Graduierung von 2011, diese stimmen jedoch mit den LoE Angaben in der LL nicht überein)

b: By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.

c: see note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals

d: met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it

e: By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

f: die Evidenzstufe wird als hoher LoE entsprechend der G-BA Kategorie Ia/Ib gewertet

RCT: Randomized controlled Trial; SR: systematic review

Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlungen wurde anhand einer Ratingskala in der Leitlinienautorengruppe anhand eines „level of agreement“ bestimmt. Für jede Empfehlung wurde auf einer Skala von 0 bis 10 von den Autoren Voten abgegeben (unabhängig voneinander) – wobei 10 eine volle Zustimmung zur Empfehlung bedeutet und 0 keine Zustimmung zur Empfehlung. Dieses System ist nicht auf die NVL-Kategorien übertragbar.

EULAR 2013 imaging

EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
Ia	evidence for meta-analysis of randomized, controlled trials	ja
Ib	evidence from at least one randomized, controlled trial	ja
IIa	evidence from at least one controlled study without randomization	nein
IIb	evidence from at least one other type of quasi-experimental study	nein
III	evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case control studies	nein
IV	evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both	nein

a: Evidenzgraduierung aus: Shekelle 1999 [97]

Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlungen wurde anhand einer Ratingskala in der Leitlinienautorengruppe anhand eines „level of agreement“ bestimmt. Für jede Empfehlung wurde auf einer Skala von 0 bis 10 von den Autoren Voten abgegeben (unabhängig voneinander) – wobei 10 eine volle Zustimmung zur Empfehlung bedeutet und 0 keine Zustimmung zur Empfehlung. Dieses System ist nicht auf die NVL-Kategorien übertragbar.

EULAR 2011 nurse

EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1A	for meta-analysis of randomized controlled trials	ja
1B	from at least one randomized controlled trial	ja
2A	from at least one controlled study without randomization	nein
2B	from at least one other type of quasi-experimental study	nein
3	from descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case control studies	nein
4	from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	nein

Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlungen wurde anhand einer Ratingskala in der Leitlinienautorengruppe anhand eines „level of agreement“ bestimmt. Für jede Empfehlung wurde auf einer Skala von 0 bis 10 von den Autoren Voten abgegeben (unabhängig voneinander) – wobei 10 eine volle Zustimmung zur Empfehlung bedeutet und 0 keine Zustimmung zur Empfehlung. Dieses System ist nicht auf die NVL-Kategorien übertragbar.

EULAR 2009 CVR

EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1A	for meta-analysis of randomized controlled trials	ja
1B	from at least one randomized controlled trial	ja
2A	from at least one controlled study without randomization	nein
2B	from at least one other type of quasi-experimental study	nein
3	from descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case control studies	nein
4	from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	nein

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^a
A	category 1 evidence	ja
B	category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence	unklar
C	category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence	nein
D	category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence	nein

a: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.

NCCCC 2009

Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults

Evidenzgraduierung (Therapie)

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1++	high quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias	ja
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias	ja
1-	meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ^a	ja
2++	high quality systematic reviews of case control or cohort studies high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	nein
2+	well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or a chance and a moderate probability that the relationship is causal	nein
2-	case control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal ^a	nein
3	non-analytical studies (for example case reports, case series)	nein
4	expert opinion, formal consensus	nein

a: studies with a level of evidence “-“ should not be used as a basis for making a recommendation
RCT: Randomized controlled Trials

Evidenzgraduierung (Diagnose)

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
Ia	systematic review (with homogeneity ^a) of level-1 studies ^b	unklar
Ib	level-1 studies ^b	unklar
II	level-2 studies ^c systematic reviews of level-2 studies	unklar
III	level-3 studies ^d systematic reviews of level-3 studies	unklar
IV	consensus, expert committee reports or opinions and/or clinical experience without explicit critical appraisal; or based on physiology, bench research or ‘first principles’	nein

a: Homogeneity means there are no or minor variations in the directions and degrees of results between individual studies that are included in the systematic review.
b: Level-1 studies are studies that use a blind comparison of the test with a validated reference standard (gold standard) in a sample of patients that reflects the population to whom the test would apply.
c: Level-2 studies are studies that have only one of the following:
▪ narrow population (the sample does not reflect the population to whom the test would apply)
▪ a poor reference standard (defined as that where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’)
▪ a comparison between the test and reference standard that is not blind
▪ case control design.
d: Level-3 studies are studies that have at least two of the features listed for level-2 studies.

Empfehlungsgraduierung

Keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

RACGP 2009

Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung (Intervention)

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
I	evidence obtained from a systematic review of all relevant randomized controlled trials	ja
II	evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial	ja
III-1	evidence obtained from well-designed pseudo-randomized controlled trials (alternate allocation or some other method)	nein
III-2	evidence obtained from comparative studies with concurrent controls and allocation not randomized (cohort studies), case control studies, or interrupted time series with a control group	nein
III-3	evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies, or interrupted time series without a parallel control group	nein
IV	evidence obtained from case series, either post-test or pre-test and post-test	nein

Evidenzgraduierung (Diagnose)

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
I	a systematic review of level II studies	nein
II	a study of test accuracy with independent blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	nein
III-1	a study of test accuracy with independent blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	nein
III-2	a comparison with reference standard that does not meet the criteria for Level II or Level III-1 evidence	nein
III-3	diagnostic case control evidence	nein
IV	study of diagnostic yield (no reference standard)	nein

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A
A	excellent evidence – body of evidence can be trusted to guide practice	ja
B	good evidence – body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	nein
C	some evidence – body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application	nein
D	weak evidence – body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution	nein

Note: a recommendation cannot be graded A or B unless the volume and consistency of evidence components are both graded either A or B

SR: systematic review

component	A	B	C	D
	excellent	good	satisfactory	poor
volume of evidence	several Level I or Level II studies with low risk of bias	one or two Level II studies with low risk of bias or a SR/multiple Level III studies with low risk of bias	Level III studies with low risk of bias or Level II studies with moderate risk of bias	Level IV studies or Level I to III studies with high risk of bias
consistency	all studies consistent	most studies consistent, and inconsistencies maybe explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
generalizability	population(s) studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population(s) studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population(s) studied in the body of evidence different to the target population for the guideline, but it is clinically sensible to apply this evidence to the target population (e.g. results obtained in adults that are clinically sensible to apply to children)	population(s) studied in the body of evidence different to the target population for the guideline and hard to judge whether it is sensible to generalise to the target population
applicability	directly applicable to Australian health care context	applicable to Australian health care context with few caveats	probably applicable to Australian health care context with some caveats	not applicable to Australian health care context

Good practice points

Where appropriate, recommendations are followed by good practice points. The good practice points are essential tips on how to effectively implement the recommendations. Unless otherwise referenced, the source of information presented in the good practice points is the Working Group. These points are followed by a summary of the evidence for each recommendation.

SIGN 2011

Management of early rheumatoid arthritis

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
1++	high quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	ja
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	ja
1-	meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	ja
2++	high quality systematic reviews of case control or cohort studies high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	nein
2+	well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	nein
2-	case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	nein
3	non-analytic studies, e.g. case reports, case series	nein
4	expert opinion	nein
RCT: Randomized controlled Trial		

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^a
A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ at least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or ▪ a body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results 	ja
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺ 	unklar
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺ 	unklar
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ evidence level 3 or 4; or ▪ extrapolated evidence from studies rated as 2⁺ 	nein
<input checked="" type="checkbox"/>	recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	nein
<p>a: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.</p> <p>RCT: Randomized controlled Trial</p>		

T2T 2010

Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force

Evidenzgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	G-BA-Kategorie Ia/Ib
Ia	evidence for meta-analysis of randomized controlled trials	ja
Ib	evidence from at least one randomized controlled trial	ja
IIa	evidence from at least one controlled study without randomization	nein
IIb	evidence from at least one other type of quasi-experimental study	nein
III	evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case control studies	nein
IV	experience from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both	nein

a: Evidenzgraduierung aus: Shekelle 1999 [97]

Empfehlungsgraduierung^a

Symbol	Bedeutung	NVL-Kategorie A ^b
A	directly based on category I evidence	ja
B	directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence	unklar
C	directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence	nein
D	directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence	nein

a: Empfehlungsgraduierung aus: Shekelle 1999 [97]
b: In der Bedeutung wird von den Leitlinienautoren keine eindeutige Empfehlungsgraduierung (stark / schwach) ausgesprochen. Die von den Leitlinienautoren genannte höchste Kategorie wird als starke Empfehlung entsprechend der NVL-Kategorie A gewertet.

A10 Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien

Tabelle 11: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert [62]

Region and mortality stratum	Description	Broad grouping	Member states
Americas			
Amr-A	Americas with very low child and very low adult mortality	Developed	Canada, Cuba, United States of America
Amr-B	Americas with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Antigua and Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Belize, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, Dominican Republic, El Salvador, Grenada, Guyana, Honduras, Jamaica, Mexico, Panama, Paraguay, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Suriname, Trinidad and Tobago, Uruguay, Venezuela (Bolivarian Republic of)
Amr-D	Americas with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Bolivia, Ecuador, Guatemala, Haiti, Nicaragua, Peru
Europe			
Eur-A	Europe with very low child and very low adult mortality	Developed	Andorra, Austria, Belgium, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom
Eur-B	Europe with low child and low adult mortality	Developed	Albania, Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Georgia, Kyrgyzstan, Poland, Romania, Slovakia, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Serbia and Montenegro, Turkey, Turkmenistan, Uzbekistan
Eur-C	Europe with low child and high adult mortality	Developed	Belarus, Estonia, Hungary, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, Russian Federation, Ukraine
Western Pacific			
Wpr-A	Western Pacific with very low child and very low adult mortality	Developed	Australia, Brunei Darussalam, Japan, New Zealand, Singapore
Wpr-B	Western Pacific with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Cambodia, China, Cook Island, Fiji, Kiribati, Lao People's Democratic Republic, Malaysia, Marshall Island, Micronesia (Federated States of), Mongolia, Nauru, Niue, Palau, Papua New Guinea, Philippines, Republic of Korea, Samoa, Solomon Islands, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Viet Nam

(Fortsetzung)

Tabelle 11: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert (Fortsetzung)

Region and mortality stratum	Description	Broad grouping	Member states
Africa			
Afr-D	Africa with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Algeria, Angola, Benin, Burkina Faso, Cameroon, Cape Verde, Chad, Comoros, Equatorial Guinea, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritania, Mauritius, Niger, Nigeria, Sao Tome and Principe, Senegal, Seychelles, Sierra Leone, Togo
Afr-E	Africa with high child and very high adult mortality	High-mortality developing	Botswana, Burundi, Central African Republic, Congo, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Eritrea, Ethiopia, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Rwanda, South Africa, Swaziland, Uganda, United Republic of Tanzania, Zambia, Zimbabwe
South-East Asia			
Sear-B	South-East Asia with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Indonesia, Sri Lanka, Thailand
Sear-D	South-East Asia with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Bangladesh, Bhutan, Democratic People's Republic of Korea, India, Maldives, Myanmar, Nepal, Timor-Leste
Eastern Mediterranean			
Emr-B	Eastern Mediterranean with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Bahrain, Iran (Islamic Republic of), Jordan, Kuwait, Lebanon, Libyan Arab Jamahiriya, Oman, Qatar, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Tunisia, United Arab Emirates
Emr-D	Eastern Mediterranean with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Afghanistan, Djibouti, Egypt, Iraq, Morocco, Pakistan, Somalia, Sudan, Yemen

A11 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stefanie Butz	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Dagmar Lühmann	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Karen Herlyn	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Martin Scherer	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung²², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung²², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

²² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

B1 Tabellarische Darstellung der Empfehlungen

Tabelle 12: Definition der rheumatoiden Arthritis

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
ACR 2015	Early RA RA with duration of disease/symptoms of < 6 months, where “duration” denotes the length of time the patient has had symptoms/disease, not the length of time since RA diagnosis.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	4
	Established RA RA with duration of disease/symptoms of ≥ 6 months or meeting 1987 ACR RA classification criteria.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	4
BSR 2013 TCZ	RA is a chronic multisystem inflammatory disorder with a prevalence of 0.5–1 % in the general population.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	1
CRA 2012 bio	Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation, pain, stiffness, and progressive joint destruction currently affecting about 300.000 Canadians.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	1560
DGRh 2011	Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die bei unzureichender – das heißt auch verzögert beginnender – Behandlung durch Befall der Gelenke zu chronischen Schmerzen, Funktionseinschränkungen und eingeschränkter Lebensqualität führt.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	7
	Die rheumatoide Arthritis führt zu schmerzhaften, geschwollenen Gelenken mit Bewegungseinschränkungen und fortschreitender Gelenkzerstörung.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	7
	Ein typischer Patient mit einer RA beschreibt folgende Symptome: Schmerz, Schwellung und Steifheit von Hand-, Fingergrund-, Fingermittel- und/oder Zehengrundgelenken. Grippeähnliche Allgemeinsymptome treten nicht selten begleitend auf.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	10
	Bestehen die Symptome einer Synovitis (Gelenkschwellung) mindestens 6 Wochen, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer frühen RA und bei einer Persistenz von mehr als 3–6 Monaten ist eine RA wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlichrheumatischen Erkrankungen vorliegen. Typisch für die etablierte RA ist das polytope (mindestens 3 Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	10

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Definition der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
NCCCC 2009	Established RA: Rheumatoid arthritis disease duration of longer than two years.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	xiii
NCCCC 2009	Recent-onset RA: Rheumatoid arthritis disease duration of up to two years. Within recent-onset RA, categories of suspected persistent synovitis or suspected RA refer to patients in whom a diagnosis is not yet clear, but in whom referral to specialist care or further investigation is required.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	xiv
NCCCC 2009	Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease that exerts its greatest impact on those joints of the body that are lined with synovium, a specialised tissue responsible for maintaining the nutrition and lubrication of the joint. The distribution of joints affected (synovial joints) is characteristic. It typically affects the small joints of the hands and the feet, and usually both sides equally in a symmetrical distribution, though any synovial joint can be affected. In patients with established and aggressive disease, most joints will be affected over time.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	3
	Compounding this widespread inflammatory arthritis is the fact that RA affects much more than the joints, and is a systemic disease	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	3
NCCCC 2009	Table 1.1 Summary of 1987 ACR classification criteria for rheumatoid arthritis Patients must have four of the seven criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ morning stiffness lasting at least 1 hour^a ▪ swelling in three or more joints^a ▪ swelling in hand joints^a ▪ symmetric joint swelling^a ▪ erosions or decalcification on x-ray of hand ▪ rheumatoid nodules ▪ abnormal serum rheumatoid factor. a: must be present at least six weeks.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	5

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Definition der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
RACGP 2009	Early inflammatory arthritis can be a self limiting disease, develop into RA, or differentiate into another form of chronic arthritis. As is the case for other forms of arthritis, RA is thought to result from the combination of genetic susceptibility and exposure to an appropriate environmental trigger. It is the second most common form of arthritis and the most common autoimmune disease in Australia. It is a chronic, inflammatory joint disease of unknown cause affecting approximately 2.5 % of the Australian population, and is associated with substantial disability and economic losses. It is more commonly diagnosed in women (57 % in Australia).	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	fehlt	4
	Rheumatoid arthritis is characterised by persistent joint synovial tissue inflammation. Joint damage in RA begins with the proliferation of synovial macrophages and fibroblasts after a triggering incident, possibly autoimmune or infectious. Over time, bone erosion and irreversible joint damage can occur, leading to permanent disability. Although most readily recognised by its articular manifestations, multiple organ systems may be affected and may result in shortened life expectancy, with increased deaths due to cardiovascular disease, infection, and cancer. Systemic features may be associated with a poor prognosis, especially vasculitis, amyloidosis and pulmonary fibrosis.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	fehlt	4
	The typical case of RA begins insidiously, with the slow development of signs and symptoms over weeks to months. Stiffness, usually accompanied by pain on movement and by tenderness in the joint, is usually the first symptom. Several joints are usually affected at the onset, typically in a symmetrical fashion. However, RA usually becomes polyarticular, involving five or more joints. Rheumatoid arthritis is an additive polyarthritis, with the sequential addition of involved joints, in contrast to systemic lupus erythematosus (SLE) or gout. Occasionally, patients experience an explosive polyarticular onset occurring over 24–48 hours.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	fehlt	4

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Definition der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
RACGP 2009	Rheumatoid arthritis is a chronic disease and may last a lifetime. Patients often experience periods of remission when the disease subsides. Remissions can last for short periods of time or for several years. Some patients, especially in the older age group, will have a positive blood test without having RA.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	4
SIGN 2011	Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease which, though systemic, typically involves the small joints of the hands and feet, often symmetrically. It affects approximately 1 % of the population and is more common in women. The course of RA is variable and unpredictable but for a significant number of patients it is a severe disease resulting in persistent pain and stiffness, progressive joint destruction, functional decline and premature mortality.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	1
	At present there is no formal definition of „early RA“. It is defined in this guideline as disease duration of ≤ 5 years from onset of symptoms.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	1
T2T 2010	In RA, joint damage and physical disability are the major adverse outcomes associated with reduction in quality of life and premature mortality.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	631
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinien; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus</p>							

Tabelle 13: Diagnostik

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Körperliche Untersuchung							
DGRh 2011	Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) Empfohlene Diagnostik Stellen Sie Patienten mit persistierenden Gelenkschwellungen (z. B. länger als 6 Wochen) in mehr als 2 Gelenken unter dem Verdacht auf eine frühe rheumatoide Arthritis einem Rheumatologen vor	n. a.	fehlt	☑	nein	nein	13
RACGP 2009	Diagnosis of rheumatoid arthritis Early diagnosis and referral Recommendation 1 General practitioners should diagnose RA as early as possible in order to optimise outcomes for patients.	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	17
	Recommendation 2 General practitioners should refer patients to a rheumatologist if there is persistent swelling beyond 6 weeks, even if RA is not confirmed. Early referral enables aggressive intervention with disease modifying drugs, reducing long term joint damage and disability.	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	17
RACGP 2009	History and clinical examination Recommendation 3 General practitioners should base a diagnosis of RA (and differential diagnosis) on clinical examination in the first instance. A strong suspicion of RA is indicated by: ▪ the presence of persistent joint pain and swelling affecting at least three joint areas, and / or ▪ symmetrical involvement of the metacarpophalangeal or metatarsophalangeal joints, and / or ▪ morning stiffness lasting more than 30 minutes Good practice points Refer to a rheumatologist immediately when there are many swollen joints, particularly if tests for rheumatoid factor (RhF) and / or anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody are positive.	n. a.	fehlt	B	nein	ja	17

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Körperliche Untersuchung							
(Fortsetzung) RACGP 2009	History and clinical examination Good practice points If access to a rheumatologist is not possible, contact one by telephone to discuss appropriate treatment. Absence of any key symptoms, signs or test results does not necessarily rule out a diagnosis of RA. Depending on the clinical picture, additional investigations may be required to eliminate other causes of presenting symptoms. These may include full blood count (FBC), urinalysis, plain X-rays of hands and feet, anti-nuclear antibody (ANA) and others according to the context and patient history. The RACGP Working Group suggests using plain X-rays as a prognostic indicator and for monitoring disease progression. The Working Group also suggests the use of synovial fluid analysis, including cell count, differential count, multiple chemical sensitivity and crystal deposition. Both EULAR and the RACGP Working Group support measuring RhF and anti-CCP antibody levels in every patient presenting with early arthritis. A FBC is usually undertaken to provide general information relating to inflammation and anaemia and is useful as a prognosis indicator. (Working Group)						17 18 18 18 18
SIGN 2011	Principles of management Early treatment All patients with suspected inflammatory joint disease should be referred to a specialist as soon as possible to confirm the diagnosis and evaluate disease activity.	n. z.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	5
Blutuntersuchung							
DGRh 2011	Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) Empfohlene Diagnostik Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis BSG, CRP, ACPA und Rheumafaktor	n. a.	fehlt	↑↑	ja	nein	15

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Blutuntersuchung							
RACGP 2009	<p>Diagnostic investigations Recommendation 4</p> <p>For patients presenting with painful and swollen joints, GPs should support clinical examination with appropriate tests to exclude other forms of arthritis and other differential diagnoses, and to predict patients likely to progress to erosive disease. Base investigations should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ESR and / or CRP ▪ RhF and anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels. 	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	18
NCCCC 2009	<p>Referall, diagnosis and investigation</p> <p>Presenting symptoms and signs</p> <p>Consider measuring anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in people with suspected RA if:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ they are negative for rheumatoid factor, and ▪ there is a need to inform decision-making about starting combination therapy (see recommendation 16). 	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	44
	<p>Investigations</p> <p>Offer to carry out a blood test for rheumatoid factor in people with suspected RA who are found to have synovitis on clinical examination.</p>	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	51
SIGN 2011	<p>Diagnosis of early rheumatoid arthritis</p> <p>Clinical Indicators</p> <p>Anti cyclic citrullinated peptide antibodies</p> <p>Anti-CCP2 antibody may be used as part of the assessment of a patient suspected of an early inflammatory polyarthritis such as RA.</p>	2++	nein	B	fehlt	ja	4

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Bildgebende Untersuchung							
EULAR 2013 imaging	Making a diagnosis of RA (in patients with at least one joint with definite clinical synovitis): Recommendation 1: When there is diagnostic doubt, CR, ultrasound or MRI can be used to improve the certainty of a diagnosis of RA above clinical criteria alone. Recommendation 2: The presence of inflammation seen with ultrasound or MRI can be used to predict the progression to clinical RA from undifferentiated inflammatory arthritis	III	nein	9,1 (8,6–9,6) ^d	fehlt	ja	2
EULAR 2013 imaging	Detecting inflammation and damage Recommendation 3: Ultrasound and MRI are superior to clinical examination in the detection of joint inflammation; these techniques should be considered for more accurate assessment of inflammation Recommendation 4: CR of the hands and feet should be used as the initial imaging technique to detect damage. However, ultrasound and / or MRI should be considered if conventional radiographs do not show damage and may be used to detect damage at an earlier time point (especially in early RA)	III	nein	8,7 (7,8–9,7) ^d	fehlt	ja	3
EULAR 2013 imaging	Prognosis in RA: predicting outcome Recommendation 5: MRI bone oedema is a strong independent predictor of subsequent radiographic progression in early RA and should be considered for use as a prognostic indicator. Joint inflammation (synovitis) detected by MRI or ultrasound as well as joint damage detected by conventional radiographs, MRI or ultrasound can also be considered for the prediction of further joint damage	III	nein	8,4 (7,7–9,2) ^d	fehlt	nein	3

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Diagnostik (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Bildgebende Untersuchung							
EULAR 2013 imaging	Prognosis in RA: Predicting response to treatment Recommendation 6: Inflammation seen on imaging may be more predictive of a therapeutic response than clinical features of disease activity; imaging may be used to predict response to treatment	III-IV	nein	7,8 (6,7–8,8) ^d	fehlt	ja	5
NCCCC 2009	Referall, diagnosis and investigation Investigations X-ray the hands and feet early in the course of the disease in people with persistent synovitis in these joints.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	51
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: SoR (inklusive Konfidenzintervall) statt GoR; SoR = „level of agreement“ für jede Empfehlung auf einer Skala von 0–10 (0: keine Zustimmung; 10: volle Zustimmung)</p> <p>ACPA: anti-citrullinierte Peptid-Antikörper; ANA: anti-nuclear antibody; anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CCP: cyclic citrullinated peptide; CR: conventional radiography; CRP: c-reactive protein; DAS: disease activity score; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; ESR: erythrocyte sedimentation rate; EULAR: European League Against Rheumatism; FBC: full blood count; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioners;; LoE: Level of Evidence; MRI: magnetic resonance imaging; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; RhF: rheumatoid factor; SoR: Strength of Recommendation</p>							

Tabelle 14: Therapieziele

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO A.1).	low	nein	strong	ja	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^d 1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO B.1).	moderate	fehlt	strong	ja	ja	11
CRA 2012 bio	General RA management strategies 1. The goal of treatment is remission and when not possible, minimal disease activity ▪ while controlling symptoms, halting damage, preventing disability, and improving quality of life.	I IV	ja nein	A A	ja ja	n. z. n. z.	1563 1563
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 2) Das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität sollte so schnell wie möglich erreicht werden. Die Anpassung der Therapie ist erforderlich, solange dieses Ziel nicht erreicht ist. Hierzu ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich. 12) Die individuelle Therapiestrategie sollte neben der Krankheitsaktivität auch weitere Faktoren wie radiologische Progression, Begleiterkrankungen, Sicherheitsaspekte sowie Teilhabe (z. B. Erhalt der Arbeitsfähigkeit und Einbezogenheit in das soziale Umfeld) berücksichtigen.	2 4	ja nein	9,3 (1,0) ^e 9,8 (1,0) ^e	fehlt fehlt	ja nein	5 10
T2T 2010	Overarching principles (A) The treatment of rheumatoid arthritis must be based on a shared decision between patient and rheumatologist. (B) The primary goal of treating the patient with rheumatoid arthritis is to maximise long-term health-related quality of life through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation.	n. a. n. a.	fehlt fehlt	n. a. n. a.	fehlt fehlt	nein nein	632 632

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Therapieziele (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
(Forts.)	(C) Abrogation of inflammation is the most important way to achieve these goals.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	632
T2T 2010	(D) Treatment to target by measuring disease activity and adjusting therapy accordingly optimises outcomes in rheumatoid arthritis.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	632
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target						
	(1) The primary target for treatment of rheumatoid arthritis should be a state of clinical remission.	III, IV ^f	nein	C	nein	ja	632
	(2) Clinical remission is defined as the absence of signs and symptoms of significant inflammatory disease activity.	IV	nein	D	nein	ja	632
	(3) While remission should be a clear target, based on available evidence low disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in established long-standing disease.	Ib	ja	A	ja	ja	633
	(8) The desired treatment target should be maintained throughout the remaining course of the disease.	III	nein	C	nein	ja	634
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: definition of established RA is based on the 1987 ACR RA classification criteria, since the 2010 ACR / European League Against Rheumatism RA classification allows classification of a much earlier disease state</p> <p>e: GdZ (± SD) statt GoR; GdZ = „mittlerer Grad der Zustimmung“ für jede Empfehlung von 1 bis 10 (1: sehr niedrige Zustimmung; 10 sehr hohe Zustimmung)</p> <p>f: für diese Empfehlung wurden in der Leitlinie 2 verschiedene LoE genannt (in Tabelle 1 wird der LoE mit III angegeben)</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinien; n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar; PICO: population, intervention, comparator and outcomes; RA: rheumatoid arthritis; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Bewegungstherapie/sportliche Aktivität							
DGRh 2011	Nichtmedikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung Physiotherapie						
	Bewegungstherapie inkl. Krankengymnastik und Sporttherapie Ermutigen Sie Ihre Patienten, regelmäßige dynamische Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchzuführen.	n. a.	fehlt	↑	fehlt	n. z.	49
	Bewegungstherapie inkl. Krankengymnastik und Sporttherapie Verordnen Sie bei Ihren Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	49
	Sport Fördern Sie die Motivation Ihrer Patienten zu sportlicher Aktivität, entsprechend der individuellen Belastbarkeit.	n. a.	fehlt	☑	nein	nein	50
NCCCC 2009	The multidisciplinary team Physiotherapy People with RA should have access to specialist physiotherapy, with periodic review (see recommendations 36 and 37), to: ▪ improve general fitness and encourage regular exercise ▪ learn exercises for enhancing joint flexibility, muscle strength and managing other functional impairments ▪ learn about the short-term pain relief provided by methods such as transcutaneous electrical nerve stimulators [TENS] and wax baths.	1++, 1+	ja	n. a.	fehlt	ja	86
RACGP 2009	Exercise Recommendation 24 General practitioners should encourage patients with RA to engage in regular dynamic physical activity compatible with their general abilities in order to maintain strength and physical functioning.	n. a.	fehlt	C	nein	n. z.	28

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Bewegungstherapie / sportliche Aktivität							
RACGP 2009	Exercise Good practice points GPs may utilise EPC items to facilitate access to appropriate services (www.health.gov.au/epc). Eligible services include, but are not limited to, those provided by physiotherapists, occupational therapists and exercise physiologists. GPs could refer patients to Arthritis Australia for information and services relating to exercise in RA (www.arthritisaustralia.com.au). Exercises such as tai chi may not show statistically significant improvement in body functions but tend to be enjoyable and have a strong social component. The RACGP Working Group reached consensus that general physical activity and exercise therapy should be encouraged in RA. Specifically, exercise should be tailored to the needs and preferences of the patient to combat the adverse effects of the disease on muscle strength, endurance and aerobic capacity.						28 28 28 29
SIGN 2011	Physiotherapy Exercise therapy Patients should be encouraged to undertake simple dynamic exercises. Exercise should be prescribed under the guidance of a qualified practitioner commencing with low-intensity exercise. Due care should be taken to monitor disease activity to avoid exacerbations of symptoms.	n. z. n. z.	fehlt fehlt	B <input checked="" type="checkbox"/>	fehlt nein	ja nein	13/14 13/14
Physikalische Therapie							
RACGP 2009	Alternative physical therapies Recommendation 28 General practitioners should inform patients about complementary and alternative physical therapies, particularly highlighting the insufficient volume of evidence that is available on treating RA with these therapies. General practitioners should also inform patients of the potential for adverse effects.	n. a.	fehlt	D	nein	n. z.	30

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Physikalische Therapie							
RACGP 2009	Alternative physical therapies Good practice points GPs should be alert to alternative physical therapies used by their patients. Patient information about physical therapies is available from Arthritis Australia (www.arthritisaustralia.com.au). The choice of physical therapies should be guided by patient preference.						30 30 30
Ergotherapie							
DGRh 2011	Ergotherapie Bieten Sie Ihren Patienten mit Einschränkungen der Handfunktion und der Alltagsaktivitäten eine qualifizierte ergotherapeutische Beratung an.	n. a.	fehlt	↑	fehlt	ja	50
NCCCC 2009	The multidisciplinary team Occupational therapy People with RA should have access to specialist occupational therapy, with periodic review (see recommendations 36 and 37), if they have: ▪ difficulties with any of their everyday activities, or ▪ problems with hand function.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	95
RACGP 2009	Occupational therapy Recommendation 25 General practitioners should refer patients with RA experiencing limitations in function to skilled occupational therapists for advice.	n. a.	fehlt	B	nein	ja	29
	Recommendation 26 Occupational therapy should be directed at assisting activities of daily living, including activities associated with work and significant leisure activities.	n. a.	fehlt	C	nein	ja	29

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Ergotherapie							
RACGP 2009	Occupational therapy Good practice points Joint protection, energy conservation, and problem solving skills should be taught early in the disease course. GPs may utilise EPC items to facilitate access to appropriate services (www.health.gov.au/epc).						29 29
SIGN 2011	Occupational therapy Activities of daily living Skilled occupational therapy advice should be available to those experiencing limitations in function.	1+	ja	C	fehlt	ja	13
Orthesen / Bandagen / orthopädische Schuhversorgung							
DGRh 2011	Orthopädische Schuhversorgung Stellen Sie Ihre Patienten mit Fußbeschwerden trotz ansonsten ausreichender Therapie einem Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vor.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	50
NCCCC 2009	The multidisciplinary team Podiatry Functional insoles and therapeutic footwear should be available for all people with RA if indicated.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	99
RACGP 2009	Occupational therapy Good practice points Splints, including hand / wrist resting splints and functional wrist splints, may be offered by an experienced health care professional when hands and wrists are painful and / or swollen; however, the role of splinting remains uncertain.						29
SIGN 2011	Splinting Resting and working splints can be used to provide pain relief.	1+	ja	C	fehlt	ja	14

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Podiatrie							
NCCCC 2009	The multidisciplinary team Podiatry All people with RA and foot problems should have access to a podiatrist for assessment and periodic review of their foot health needs (see recommendations 36 and 37).	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	99
RACGP 2009	Foot care Recommendation 27 General practitioners should support access to appropriate foot care for patients with RA. Good practice points An annual foot assessment and review is recommended for patients at risk of developing serious complications in order to detect problems early. GPs may utilise EPC items to facilitate access to appropriate services (http://www.health.gov.au/epc). Eligible services include podiatrists and chiropodists. It is the opinion of the RACGP Working Group that access to appropriate foot care for patients with RA is important in the management of the disease.	n. a.	fehlt	C	nein	n. z.	30 30 30 30
SIGN 2011	Podiatry Podiatry referral should be offered to all patients	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	14
Psychologische Betreuung							
DGRh 2011	Psychologische Interventionen Bieten Sie Ihren Patienten – insbesondere denen, bei denen Zeichen unzureichender Krankheitsbewältigung zur Beschwerdepersistenz beitragen – eine psychologische Intervention an.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	51

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Psychologische Betreuung							
NCCCC 2009	The multidisciplinary team Occupational therapy Offer psychological interventions (for example, relaxation, stress management and cognitive coping skills ^a) to help people with RA adjust to living with their condition. a: such as managing negative thinking	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	95
RACGP 2009	Psychosocial support Recommendation 9 General practitioners should ensure access to appropriate psychosocial support for patients with RA, including support in managing relationship and sexuality issues. Good practice points Utilise EPC items to facilitate access to appropriate services (www.health.gov.au/epc). Eligible services include psychologists and mental health workers. Utilise mental health care items (www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pcdgp-mental-health-care-medicare). Refer patients to Arthritis Australia for information and services relating to psychosocial support (www.arthritisaustralia.com.au).	n. a.	fehlt	C	nein	n. z.	20 20 20 20
Ernährungsempfehlungen							
NCCCC 2009	Other aspects and treatment Diet Inform people with RA who wish to experiment with their diet that there is no strong evidence that their arthritis will benefit. However, they could be encouraged to follow the principles of a Mediterranean diet (more bread, fruit, vegetables and fish; less meat; and replace butter and cheese with products based on vegetable and plant oils).	1++, 1+	ja	n. a.	fehlt	ja	200

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Ernährungsempfehlungen							
RACGP 2009	Non-pharmacological interventions for rheumatoid arthritis Weight control Recommendation 23						
	General practitioners should encourage healthy diet and weight control for all RA patients.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	28
	Good practice points						
	Healthy diet and regular exercise are important in long term weight control.						28
	The diet recommended for arthritis is similar to that for good health generally, with special emphasis on cardiovascular risk prevention. This includes:						28
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eating plenty of fruit, vegetables and whole grain cereal foods ▪ eating foods rich in fish oil (omega-3) ▪ eating a diet low in fat ▪ maintaining a healthy body weight ▪ limiting alcohol intake ▪ eating only a moderate amount of sugars and foods containing added sugars, and ▪ choosing low salt foods and using salt sparingly 						
	Appropriate exercise is discussed in recommendation 24.						28
	It is the opinion of the RACGP Working Group that promotion of a sound diet and weight control by GPs is important in the management of RA.						28
Schlafqualität							
RACGP 2009	Sleep patterns and fatigue Recommendation 10						
	General practitioners should assess and manage sleep quality for patients with RA.	n. a.	fehlt	D	nein	n. z.	21
	Recommendation 11						
	General practitioners should consider the use of behavioural therapy, exercise and tricyclic agents for early management of sleep disturbances.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	21

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Schlafqualität							
RACGP 2009	Sleep patterns and fatigue Good practice points Refer patients to Arthritis Australia for information and services relating to sleep (www.arthritisaustralia.com.au) or to Sleep Disorders Australia (www.sleepoz.org.au). Initiate tricyclic therapy at the lowest dose and gradually increase to the maximum tolerable dose or minimal effective dose (whichever is lower). Maintain tricyclic therapy for at least 4 weeks before assessing efficacy of treatment. After 3–6 months of symptom remission, gradually decrease the dose with regular pain assessment It is the opinion of the RACGP Working Group that monitoring of sleep patterns and fatigue by GPs is important in the management of RA. The Working Group recommends consulting the Therapeutic Guidelines (www.tg.com.au) and the National Prescribing Service (www.nps.org.au) for detailed prescribing information, including adverse effects.						21 21 21 21 22
Komplementäre Therapieansätze							
NCCCC 2009	Complementary therapies Inform people with RA who wish to try complementary therapies that although some may provide short-term symptomatic benefit, there is little or no evidence for their long-term efficacy. If a person with RA decides to try complementary therapies, advise them: ▪ these approaches should not replace conventional treatment ▪ this should not prejudice the attitudes of members of the multidisciplinary team, or affect the care offered.	n. z. n. z.	fehlt fehlt	n. a. n. a.	fehlt fehlt	n. z. n. z.	202 202

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.

b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9

c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.

EPC: Enhanced Primary Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioners; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; TENS: transcutaneous electrical nerve stimulators

Tabelle 16: Medikamentöse Therapie – allgemeine Therapiehinweise

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
CRA 2012 bio	General RA management strategies						
	2. The presence of the following poor prognostic features should be assessed at baseline and considered when making treatment decisions: rheumatoid factor (RF) positivity, anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) positivity, functional limitation, high number of swollen and tender joints, early erosions, extraarticular features, high erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP).	II	fehlt	B	nein	ja	1565 / 1566
	3. RA care providers should monitor disease activity as frequently as every 1 to 3 months in patients with active RA.	I	ja	A	ja	n. z.	1566
	4. Traditional and biologic DMARD therapy should be adjusted every 3–6 months, as long as the goal has not been achieved.	I, IV	ja	B	nein	ja	1568
	6. A change in therapy should be considered in patients with radiographic progression despite an adequate clinical response.	IV	nein	D	nein	ja	1568
DGRh 2011	Prinzipien der Therapie Dokumentation						
	Erfassen und dokumentieren Sie zur Beurteilung der Erkrankung regelmäßig die Krankheitsaktivität, z. B. mittels DAS28.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	22
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs						
	3. Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after treatment start or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted	2b	fehlt	9,5 (±1,0) ^d	fehlt	ja	495
NCCCC 2009	Monitoring rheumatoid arthritis Monitoring disease						
	In people with recent-onset active RA, measure CRP and key components of disease activity (using a composite score such as DAS28) monthly until treatment has controlled the disease to a level previously agreed with the person with RA.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	186

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Medikamentöse Therapie – allgemeine Therapiehinweise (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA The RACGP Working Group recommends consulting the Therapeutic Guidelines (www.tg.com.au) and the National Prescribing Service (www.nps.org.au) for detailed prescribing information, including adverse effects.						22
SIGN 2011	Principles of management Assessing disease activity Patients with early RA should have their disease activity quantified.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	5
	Treat-to-target strategies Patients with moderate to severe disease activity should: ▪ [...] <ul style="list-style-type: none"> ▪ be reviewed monthly until remission or a low disease activity score is achieved ▪ [...] 	1++	ja	B	fehlt	ja	6
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target (4) Until the desired treatment target is reached, drug therapy should be adjusted at least every 3 months.	Ib	ja	A	ja	ja	633
	(5) Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every 3–6 months) for patients in sustained low disease activity or remission.	Ib ^c	ja	D	nein	ja	633
	(6) The use of validated composite measures of disease activity, which include joint assessments, is needed in routine clinical practice to guide treatment decisions.	IV	nein	D	nein	ja	634
	(7) Structural changes and functional impairment should be considered when making clinical decisions, in addition to assessing composite measures of disease activity.	IV	nein	D	nein	ja	634
	(8) The desired treatment target should be maintained throughout the remaining course of the disease.	III	nein	C	nein	ja	634

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Medikamentöse Therapie – allgemeine Therapiehinweise (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target						
	(9) The choice of the (composite) measure of disease activity and the level of the target value may be influenced by consideration of co-morbidities, patient factors and drug-related risks.	IV	nein	D	nein	nein	634
	(10) The patient has to be appropriately informed about the treatment target and the strategy planned to reach this target under the supervision of the rheumatologist.	IV	nein	D	nein	nein	634
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: für diese Empfehlung wurden in der Leitlinie 2 verschiedene LoE genannt (in Tabelle 1 wird der LoE mit III angegeben)</p> <p>e: für diese Empfehlung wurden in der Leitlinie 2 verschiedene LoE genannt (in Tabelle 1 wird der LoE mit IV angegeben)</p> <p>CCP: cyclic citrullinated peptide; CRP: C-reactive protein; DAS: disease activity score; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; ESR: erythrocyte sedimentation rate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; RF: rheumatoid factor</p>							

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Basismedikation							
Behandlungsziel							
CRA 2012 bio	Treatment with MTX/DMARD 8. In patients with persistent synovitis, DMARD should be introduced as soon as possible.	I	ja	A	ja	ja	1569
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 1) Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, sollte eine Therapie mit klassischen DMARDs begonnen werden.	1	fehlt	9,5 (1,1) ^d	fehlt	ja	4
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 2) Das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität sollte so schnell wie möglich erreicht werden. Die Anpassung der Therapie ist erforderlich, solange dieses Ziel nicht erreicht ist. Hierzu ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich.	2	ja	9,3 (1,0) ^d	fehlt	ja	5
DGRh 2011	Prinzipien der Therapie Früher Therapiebeginn Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	21
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie Antirheumatika – Klassische DMARDs Zeitpunkt des Therapiebeginns Beginnen Sie die krankheitsmodifizierende Therapie möglichst früh; dies ist entscheidend für den Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen.	n. a.	fehlt	☑	nein	ja	25

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Behandlungsziel							
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs						
	1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made	1a	ja	9,8 (± 0,5) ^e	fehlt	ja	495
	2. Treatment should be aimed at reaching a target of remission or low disease activity in every patient	1a	ja	9,6 (± 0,7) ^e	fehlt	ja	495
NCCCC 2009	Pharmacological management						
	Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Optimal sequencing of disease modifying drugs (DMARDs) In people with newly diagnosed active RA, offer a combination of DMARDs (including methotrexate and at least one other DMARD, plus short-term glucocorticoids) as first-line treatment as soon as possible, ideally within 3 months of the onset of persistent symptoms.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	128
SIGN 2011	Principles of management						
	Early treatment Early initiation of treatment with DMARDs is recommended to control the symptoms and signs of RA as well as limiting radiological damage.	n. z.	fehlt	B	fehlt	n. z.	5
	Treat-to-target strategies ▪ [...] <ul style="list-style-type: none"> ▪ receive treatment with DMARDs, adjusted with the aim of achieving remission or a low DAS / DAS28 score. 	1++	ja	B	fehlt	ja	6
Therapiedauer							
DGRh 2011	Antirheumatika – Klassische DMARDs Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer Setzen Sie die Therapie mit klassischen DMARDs dauerhaft fort und überprüfen Sie diese regelmäßig, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	25

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapiedauer							
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Efficacy and toxicity DMARD therapy should be sustained in patients with early RA to control the signs and symptoms of disease.	n. z.	fehlt	B	fehlt	n. z.	10
Therapieanpassung							
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie DMARD-Therapiestrategien Initiiieren Sie eine Therapieanpassung, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen – orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel, z. B. Remission – vorliegt.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	n. z.	39
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs 14. When therapy needs to be adjusted, factors apart from disease activity, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues, should be taken into account	3b	nein	9,7 (±0,7) ^e	fehlt	ja	502
Patientenaufklärung							
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie Therapiesicherheit Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie dazu schriftliches Informationsmaterial aus.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	41
	Überwachen Sie die Therapie ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	41
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Practical prescribing of DMARDs The choice of the initial DMARD should take into account patient preferences and existing comorbidities.	n. a.	fehlt	☑	nein	nein	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Practical prescribing of DMARDs Patients should be informed of the potential benefits, risks and monitoring requirements of DMARDs.	n. a.	fehlt	☑	nein	nein	11
Initiale Therapie mit csDMARD							
Monotherapie							
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD:						
	▪ use DMARD monotherapy (MTX preferred) over double therapy (PICO A.2)	low	nein	strong	ja	ja	8
	▪ use DMARD monotherapy (MTX preferred) over triple therapy (PICO A.3)	low	nein	strong	ja	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 3. If the disease activity is moderate or high, in patients who have never taken a DMARD:						
	▪ use DMARD monotherapy over double therapy (PICO A.4)	moderate	fehlt	conditional	nein	ja	8
	▪ use DMARD monotherapy over triple therapy (PICO A.5)	high	ja	conditional	nein	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD, use DMARD monotherapy (MTX preferred) over a TNFi (PICO B.2). 3. If the disease activity is moderate or high in patients who have never taken a DMARD:						
	▪ use DMARD monotherapy (MTX preferred) over tofacitinib (PICO B.3)	high	ja	conditional	nein	ja	11
	▪ use DMARD monotherapy (MTX preferred) over combination DMARD therapy (PICO B.4)	moderate	fehlt	conditional	nein	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Monotherapie							
CRA 2012 bio	Treatment with MTX/DMARD 9. Methotrexate is the preferred DMARD with respect to efficacy and safety and should be the first DMARD used in patients with RA unless contraindicated.	I	ja	A	ja	ja	1569
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 3) Bei aktiver RA sollte MTX als erstes DMARD eingesetzt werden.	1	fehlt	9,4 (1,2) ^d	fehlt	ja	5
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 4) Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden.	1	fehlt	9,3 (1,0) ^d	fehlt	ja	6
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 5) Bei Patienten mit aktiver RA ist ein Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie mit klassischen DMARDs nicht belegt.	1	fehlt	8,6 (1,4) ^d	fehlt	ja	7
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie						
	Wahl der Basistherapie Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	39
	Therapiesicherheit Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	41
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs 4. MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA	1a	ja	9,6 (±0,9) ^e	fehlt	ja	497

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Monotherapie							
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug						
	5. In cases of MTX contraindications (or early intolerance), sulfasalazine or leflunomide should be considered as part of the (first) treatment strategy	1a	ja	9,0 (±1,7) ^e	fehlt	ja	497
	6. In DMARD-naïve patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, csDMARD monotherapy or combination therapy of csDMARDs should be used	1a	ja	9,5 (±0,8) ^e	fehlt	ja	498
	7. Low-dose glucocorticoids should be considered as part of the initial treatment strategy (in combination with one or more csDMARDs) for up to 6 months, but should be tapered as rapidly as clinically feasible	1a-	ja	8,9 (±1,2) ^e	fehlt	ja	498
	8. If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered; when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered	5	nein	8,9 (±1,3) ^e	fehlt	ja	499
NCCCC 2009	Pharmacological management Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Optimal sequencing of disease modifying drugs (DMARDs)						
	In people with newly diagnosed RA for whom combination DMARD therapy is not appropriate ^a start DMARD monotherapy, placing greater emphasis on fast escalation to a clinically effective dose rather than on the choice of DMARD.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	128
	a: for example, because of comorbidities or pregnancy, during which certain drugs would be contraindicated						

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Monotherapie							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Disease modifying antirheumatic drugs Recommendation 18 If initiating DMARD therapy, GPs should use methotrexate as the first line choice, particularly when the disease is judged to be moderate to severe, or when there is a high risk of erosive disease. Good practice points If access to a rheumatologist is not possible, consider commencing single drug therapy with MTX or sulphasalazine, based on a consideration of individual patient preference and comorbidities. Consult with a rheumatologist as soon as possible	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	25 25
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Efficacy and toxicity Methotrexate and sulfasalazine are the DMARDs of choice due to their more favourable efficacy and toxicity profiles.	n. z.	fehlt	A	ja	n. z.	10
Kombinationstherapie mehrerer csDMARD							
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy (with or without glucocorticoids), use combination DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO A.7).	low	nein	strong	ja	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy, use combination traditional DMARDs or add a TNFi or a non-TNF biologic or tofacitinib (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO B.5).	moderate to very low	nein	strong	ja	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Kombinationstherapie mehrerer csDMARD							
CRA 2012 bio	Treatment with MTX/DMARD						
	12. Initial combination therapy with traditional DMARD should be considered, particularly in patients with poor prognostic features, moderate-high disease activity, and in patients with recent-onset disease. Combination therapy should also be considered in patients who have an inadequate response to monotherapy.	I	ja	B	nein	ja	1571
	13. When treating with combination therapy, methotrexate (MTX) should be used as the anchor drug unless contraindicated. Combinations not including MTX can be considered on a case-by-case basis.	I	ja	A	ja	ja	1571
	14. Combination therapy with leflunomide (LEF) and methotrexate (MTX) should be used with caution as it is associated with higher toxicity (GI and liver)	I	ja	A	ja	n. z.	1572
	▪ and has no added benefit relative to other DMARD combinations.	IV	nein	A	ja	n. z.	1572
DGRh 2012	Therapieempfehlungen						
	7) Wenn trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination mehrerer DMARDs eingesetzt werden. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere in Verbindung mit ungünstigen Prognosefaktoren vor, sollte die Kombination eines DMARDs mit einem Biologikum erwogen werden.	2, 5	fehlt	9,4 (1,0) ^d	fehlt	ja	7
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie Wahl der Basistherapie						
	Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	39
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs						
	6. In DMARD-naïve patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, csDMARD monotherapy or combination therapy of csDMARDs should be used	1a	ja	9,5 (±0,8) ^e	fehlt	ja	498

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Kombinationstherapie mehrerer csDMARD							
NCCCC 2009	Pharmacological management Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Optimal sequencing of disease modifying drugs (DMARDs) In people with newly diagnosed active RA, offer a combination of DMARDs (including methotrexate and at least one other DMARD, plus short-term glucocorticoids) as first-line treatment as soon as possible, ideally within 3 months of the onset of persistent symptoms.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	128
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Treatment strategies A combination DMARD strategy, rather than sequential monotherapy, should be considered in patients with an inadequate response to initial DMARD therapy.	n. z.	fehlt	A	ja	n. z.	11
Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD							
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 5. If disease activity remains moderate or high despite DMARDs: ▪ [...] ▪ use a TNFi + MTX over tofacitinib + MTX (PICO A.9)	low	nein	conditional	nein	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy, use combination traditional DMARDs or add a TNFi or a non-TNF biologic or tofacitinib (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO B.5).	moderate to very low	nein	strong	ja	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Initiale Therapie mit csDMARD							
Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD							
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 5. If disease activity remains moderate or high despite TNFi therapy in patients who are currently not on DMARDs, add one or two DMARDs to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone (PICO B.6).	high	ja	strong	ja	ja	11
BSR 2011 RTX	Can rituximab be given without other DMARDs, or with alternatives to MTX? 1. If MTX is contra-indicated, rituximab should be used in RA either alone, or with LEF.	III	nein	B	fehlt	ja	2
CRA 2012 bio	17. Methotrexate (MTX) coprescription with biologics is recommended for improved efficacy.	I	ja	A	ja	ja	1573
DGRh 2012	Therapieempfehlungen 7) Wenn trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination mehrerer DMARDs eingesetzt werden. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere in Verbindung mit ungünstigen Prognosefaktoren vor, sollte die Kombination eines DMARDs mit einem Biologikum erwogen werden.	2, 5	fehlt	9,4 (1,0) ^d	fehlt	ja	7
DGRh 2011	Wahl der Basistherapie Setzen Sie als Rheumatologe bei Ihren Patienten, die nicht ausreichend auf eine klassische DMARD-Therapie ansprechen, ein Biologikum als Kombinationspartner ein.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	n. z.	39

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD							
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug						
	8. If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered; when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered	5	nein	8,9 (±1,3) ^e	fehlt	ja	499
	9. In patients responding insufficiently to MTX and / or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab) should be commenced with MTX	1b	ja	9,2 (±1,2) ^e	fehlt	ja	499
Therapie mit bDMARD							
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy (with or without glucocorticoids), use combination DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO A.7).	low	nein	strong	ja	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA 5. If disease activity remains moderate or high despite DMARDs: ▪ use a TNFi monotherapy over tofacitinib monotherapy (PICO A.8) ▪ [...]	low	nein	conditional	nein	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 6. If disease activity remains moderate or high despite use of a single TNFi: ▪ use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi with or without MTX (PICO B.12 and B.14)	low to very low	nein	conditional	nein	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapie mit bDMARD							
(Forts.) ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f						
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ use a non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib with or without MTX (PICO B.13 and B.15) 	very low ¹	nein	conditional	nein	nein	11
	7. If disease activity remains moderate or high despite use of a single non-TNF biologic, use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib, with or without MTX (PICO B.16 and B.17).	very low ¹	nein	conditional	nein	nein	11
	8. If disease activity remains moderate or high despite use of multiple (2+) sequential TNFi therapies, first use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi or tofacitinib (with or without MTX) (PICO B.8, B.9, B.10, B.11).	very low	nein	conditional	nein	ja	11
	1: no studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience.						
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f						
	9. If the disease activity still remains moderate or high despite the use of multiple TNFi therapies, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi, with or without MTX, if use of a non-TNF biologic is not an option (PICO B.23 and B.24).	low	nein	conditional	nein	ja	11
	10. If disease activity remains moderate or high despite use of at least one TNFi and at least one non TNF-biologic:						
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ first use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib (PICO B.21 and B.22) 	very low	nein	conditional	nein	ja	11
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ If disease activity remains moderate or high, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi (PICO B.19 and B.20). 	very low	nein	conditional	nein	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapie mit bDMARD							
BSR 2013 TCZ	TCZ monotherapy In moderate to severe RA, i. v. TCZ at a dose of 8 mg / kg reduces the signs and symptoms of disease and may be used as monotherapy if the patient is deemed intolerant to MTX. In patients with an inadequate response to MTX but no tolerability issue, it is recommended that therapy with MTX be continued.	1+	ja	B	fehlt	n. z.	5
BSR 2011 RTX	Can rituximab be given before anti-TNF therapy, and are there any particular categories of RA patients who might benefit from such an approach? 2. Rituximab could be given in RA before anti-TNF treatment, particularly in patients who have an absolute or relative contra-indication to anti-TNF therapy	Ib	ja	A	ja	ja	3
BSR 2011 RTX	Should the eligibility and response criteria be modified? 3. Rituximab should be given in patients with active RA who have failed one or more biologics, or who are intolerant, or have contra-indication, to anti-TNF therapy. It should be borne in mind that patients who are RF positive or ACPA positive are more likely to respond to rituximab than patients who are negative for both these antibodies.	Ia	ja	A	ja	ja	3
BSR 2010 bio	1. biological therapies are recommended as options for the treatment of adults who have the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> ▪ (i) active RA as measured by DAS-28 > 3.2 with at least three or more tender and three or more swollen joints; and ▪ (ii) have undergone trials of two DMARDs, including MTX (unless contraindicated). A trial of DMARDs is defined as at least two DMARDs usually given concurrently over a 6-month period, with 2 months at standard doses, unless significant toxicity has limited the dose or duration of treatment. 	IIa	nein	B	fehlt	n. z.	3

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapie mit bDMARD							
CRA 2012 bio	Treatment with biologics						
	15. In patients being considered for biologic therapy, an inadequate response to DMARD (DMARD-IR) is defined as moderate to high disease activity despite treatment with at least 2 DMARD [including methotrexate (MTX) unless contraindicated] in mono or combination therapy after 3 months at target dose.	IV	nein	D	nein	ja	1572
	18. Anti-TNF therapy is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD. In exceptional circumstances involving patients with DMARD contraindications or high disease activity and poor prognostic factors (particularly early disease), anti-TNF therapy may be an option after failure of DMARD monotherapy or in DMARD-naïve patients.	I	ja	A	ja	ja	1573
	19. Abatacept is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy.	I	ja	A	ja	ja	1574
	20. Rituximab is recommended for the treatment of patients with RF-positive RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy.	I	ja	A	ja	ja	1574
	21. Patients should not be expected to flare before they are retreated with rituximab (RTX). Retreatment can occur as early as 6 months if the patient has had an initial response but has persistent synovitis.	II, IV	fehlt	C	nein	ja	1575
	22. Tocilizumab is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy.	I	ja	A	ja	ja	1575
	23. In patients who have failed treatment with 1 anti-TNF agent due to lack of efficacy or toxicity the following options are recommended:						
	▪ switch to another anti-TNF agent;	I, II	ja	B	nein	n. z.	1575
	▪ switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)];	I	ja	B	nein	n. z.	1575
	▪ or add MTX (or other DMARD) if the anti-TNF agent was used in monotherapy.	II	fehlt	B	nein	n. z.	1575

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapie mit bDMARD							
(Forts.) CRA 2012 bio	24. In patients who have failed treatment with 2 anti-TNF agents a switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] is recommended.	II, IV	fehlt	C	nein	ja	1576
	25. In the absence of data on therapeutic strategies after failure of abatacept (ABAT), rituximab (RTX), or tocilizumab (TCZ), the following options can be considered: switch to any biologic not previously tried and failed, add/switch to a traditional DMARD not previously tried and failed, or enroll the patient in a clinical trial with a new agent.	IV	nein	D	nein	ja	1576
DGRh 2012	Therapieempfehlungen						
	8) Nach unzureichendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) wird eine Biologikatherapie empfohlen.	1	fehlt	9,7 (0,8) ^d	fehlt	ja	8
	9) Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste Biologikum ein TNF-Hemmer ist, können bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten TNF Hemmer als auch auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln.	2	ja	9,5 (1,0) ^d	fehlt	ja	9
DGRh 2012	Therapieempfehlungen						
	10) Bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die oben erwähnten klassischen DMARDs oder Biologika kann der Einsatz weiterer DMARDs und immunmodulierender Therapieverfahren erwogen werden.	5	nein	9,3 (1,2) ^d	fehlt	ja	9

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Therapie mit bDMARD							
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug						
	10. If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another bDMARD; if a first TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor or a biological agent with another mode of action	1a	ja	9,4 (± 0,8) ^e	fehlt	ja	500
	11. Tofacitinib may be considered after biological treatment has failed	1b ^h , 5 ⁱ	ja	7,6 (± 1,8) ^e	fehlt	ja	501
NCCCC 2009	Biologics						
	Biological drugs and conventional DMARDs in patients with established RA where there is ongoing disease activity						
	On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of RA, except in the context of a controlled, long-term clinical study. ^a	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	162
	Patients currently receiving anakinra for RA may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop. ^a	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	162
Do not offer the combination of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor therapy and anakinra for RA.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	162	
	a: These recommendations are from 'Anakinra for rheumatoid arthritis'. NICE technology appraisal 72. The GDG reviewed the evidence on anakinra but made no changes to the recommendations						
SIGN 2011	Biological response modifiers						
	Use of TNF- α inhibitors for the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with MTX or other DMARDs is not recommended.	1++	ja	n. a.	fehlt	ja	12

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
csDMARD-Therapie							
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 13. If the patient is in remission:						
	▪ taper DMARD therapy (PICO B.31) ¹	low ²	nein	conditional	nein	ja	11
	▪ taper ¹ TNFi, non-TNF biologic, or tofacitinib (PICO B.33, B.35, B.37) (please also see #15 [der Leitlinie]).	moderate to very low ²	nein	conditional	nein	ja	11
	1: Tapering means scaling back therapy (reducing dose or dosing frequency), not discontinuing it. Tapering should be considered an option and not be mandated. If done, tapering must be conducted slowly and carefully, watching for increased disease activity and flares. Even for patients whose RA is in remission, there is some risk of flare when tapering.						
	2: Evidence is rated low quality or moderate to very low quality because some evidence reviewed for this recommendation was indirect and included studies with discontinuation rather than tapering of therapy or since studies involved patients achieving low disease activity rather than remission.						
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^f 14. If disease activity is low:						
	▪ continue DMARD therapy (PICO B.30)	moderate	fehlt	strong	ja	ja	11
	▪ continue TNFi, non-TNF biologic or tofacitinib rather than discontinuing respective medication (PICO B.32, B.34 and B.36).	high to very low	ja	strong	ja	ja	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite																																																													
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte																																																																				
csDMARD-Therapie																																																																				
ACR 2015	<p>Recommendations for patients with Established RA^f 15. If the patient`s disease is in remission, do not discontinue all RA therapies (PICO B.38). 1: No studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience.</p>	very low ¹	nein	strong	ja	nein	11																																																													
ACR 2015	<p>Table 3: Recommendations for optimal follow up laboratory monitoring intervals for complete blood count, liver transaminase levels, and serum creatinine levels for patients with rheumatoid arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs¹</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Monitoring interval based on duration of therapy³</th> <th>n. a.</th> <th>fehlt</th> <th>n. a.</th> <th>fehlt</th> <th>ja</th> <th>13</th> </tr> <tr> <th>Therapeutic agent²</th> <th>< 3 months</th> <th>3–6 months</th> <th>> 6 months</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydroxychloroquine</td> <td>None after baseline⁴</td> <td>None</td> <td>None</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leflunomide</td> <td>2–4 weeks</td> <td>8–12 weeks</td> <td>12 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Methotrexate</td> <td>2–4 weeks</td> <td>8–12 weeks</td> <td>12 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sulfasalazine</td> <td>2–4 weeks</td> <td>8–12 weeks</td> <td>12 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1: More frequent monitoring is recommended within the first 3 months of therapy or after increasing the dose, and the outer bound of the monitoring interval is recommended beyond 6 months of therapy. Adapted from ref. 6. 2: Listed alphabetically. 3: The panel indicated that patients with comorbidities, abnormal laboratory results, and / or multiple therapies may require more frequent laboratory testing than what is generally recommended laboratory monitoring for disease-modifying antirheumatic drugs in the table. 4: See ref. 6 [der Leitlinie] for baseline monitoring recommendations</p>		Monitoring interval based on duration of therapy ³			n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	13	Therapeutic agent ²	< 3 months	3–6 months	> 6 months							Hydroxychloroquine	None after baseline ⁴	None	None							Leflunomide	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks							Methotrexate	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks							Sulfasalazine	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks													
	Monitoring interval based on duration of therapy ³			n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	13																																																											
Therapeutic agent ²	< 3 months	3–6 months	> 6 months																																																																	
Hydroxychloroquine	None after baseline ⁴	None	None																																																																	
Leflunomide	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks																																																																	
Methotrexate	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks																																																																	
Sulfasalazine	2–4 weeks	8–12 weeks	12 weeks																																																																	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
csDMARD-Therapie							
CRA 2012 bio	Treatment with MTX/DMARD						
	10. A complete blood cell count (CBC),	II	fehlt	B, D	nein	n. z.	1570
	▪ liver	I	ja	B, D	nein	n. z.	1570
	▪ and renal biochemistry,	II	fehlt	B, D	nein	n. z.	1570
	▪ and a chest radiograph	II	fehlt	B, D	nein	n. z.	1570
	▪ should be ordered prior to initiating methotrexate (MTX) therapy	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	1570
	▪ Screening for hepatitis B/C should be considered,	III	nein	B, D	nein	n. z.	1570
	▪ and HIV testing is recommended in high-risk patients.	IV	nein	B, D	nein	n. z.	1570
CRA 2012 bio	Treatment with MTX/DMARD						
	11. Dosing of methotrexate (MTX) should be individualized to the patient.	IV	nein	A	ja	n. z.	1570
	▪ MTX should be started oral or parenteral and titrated to a usual maximum dose of 25 mg per week by rapid dose escalation. In patients with an inadequate response or intolerance to oral MTX, parenteral administration should be considered.	I	ja	A	ja	n. z.	1570
CRA 2012 bio	26. If a patient achieves sustained remission after discontinuation of NSAID and glucocorticoids, a reduction in biologic and/or nonbiologic DMARD can be attempted with caution as a shared decision between patient and physician.	IV	nein	D	nein	ja	1576
DGRh 2012	Therapieempfehlungen						
	11) Bei anhaltender Remission sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die schrittweise Reduktion der DMARD-Therapie erwogen werden.	5	nein	9,1 (2,2) ^d	fehlt	ja	10

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
csDMARD-Therapie							
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs						
	12. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARD, especially if this treatment is combined with a csDMARD	2b	fehlt	8,7 (±1,8) ^e	fehlt	ja	501
	13. In cases of sustained long-term remission, cautious reduction of the csDMARD dose could be considered, as a shared decision between patient and physician	4	nein	8,9 (±1,0) ^e	fehlt	ja	502
NCCCC 2009	Pharmacological management Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Optimal sequencing of disease modifying drugs (DMARDs)						
	In people with recent-onset RA receiving combination DMARD therapy and in whom sustained and satisfactory levels of disease control have been achieved, cautiously try to reduce drug doses to levels that still maintain disease control.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	128
NCCCC 2009	Pharmacological management Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Disease modifying and biological drugs: when to withdraw them						
	In people with established RA whose disease is stable, cautiously reduce dosages of disease modifying or biological drugs. Return promptly to disease-controlling dosages at the first sign of a flare.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	134
	When introducing new drugs to improve disease control into the treatment regimen of a person with established RA, consider decreasing or stopping their pre-existing rheumatological drugs once the disease is controlled.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	134
	In any person with established rheumatoid arthritis in whom disease-modifying or biological drug doses are being decreased or stopped, arrangements should be in place for prompt review.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	134

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
csDMARD-Therapie							
RACGP 2009	<p>Pharmacological interventions for RA Disease modifying antirheumatic drugs Recommendation 17</p> <p>General practitioners must facilitate early treatment with DMARDs for patients diagnosed with RA, as well as for those with undifferentiated inflammatory arthritis who are judged to be at risk of developing persistent and/or erosive arthritis. In light of the potential toxicity of these agents, DMARD therapy should be initiated by a rheumatologist.</p> <p>Good practice points</p> <p>If access to a rheumatologist is not possible, consider commencing single drug therapy with MTX or sulphasalazine, based on a consideration of individual patient preference and comorbidities. Consult with a rheumatologist as soon as possible.</p> <p>Before commencing DMARDs, organise a baseline chest X-ray, FBC, renal tests, LFTs, CRP, and hepatitis B and C status.</p> <p>Be aware of the dosage and monitoring schedules. For example, MTX is given as a weekly oral dosage, usually with a folic acid supplement throughout the week and blood tests for monitoring FBC and LFTs at least monthly.</p> <p>Physicians and patients must monitor for signs and symptoms of toxicity through regular clinical and laboratory review as treatment may cause serious adverse effects.</p> <p>All DMARD therapy should be reviewed in women planning to conceive, and in pregnant and lactating women. For example, there is evidence that sulfasalazine and hydroxychloroquine can be used safely during pregnancy. However, MTX and leflunomide should not be used in pregnancy. There is some evidence that potential fathers should stop using MTX at least 3 months before planning a pregnancy.</p>	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	25
							25
							25
							25
							25

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
csDMARD-Therapie							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Disease modifying antirheumatic drugs Good practice points						
	Monitor for continuing efficacy (ESR/CRP, number of tender and swollen joints, duration of morning stiffness and ADL).						25
	Alcohol use should be reviewed for people being prescribed MTX as the danger of liver cirrhosis rises significantly with high alcohol intake.						25
	Smoking cessation should be highly recommended.						25
	Combined therapies						
	The RACGP Working Group would consider monotherapy appropriate in mild to moderate RA.						26
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Practical prescribing of DMARDs						
	Monitoring of toxicity should follow the recommendations of the British National Formulary and the manufacturers' data sheets.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	nein	11
	Effective liaison between primary and secondary care is essential. Rheumatology nurse specialists have an important role in this aspect of care.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	nein	11
SIGN 2011	Disease modifying antirheumatic drugs Treatment strategies						
	Where parallel or step-down strategies are employed, DMARDs should be carefully and slowly withdrawn in patients who are in remission.	n. z.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	11

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
bDMARD-Therapie							
BSR 2010 antiTNF	Haematological complications Recommendation 34: for all patients on anti-TNF therapy including those not on concomitant DMARDs, full blood counts should be monitored regularly.	III	nein	B	fehlt	ja	13
BSR 2010 bio	2. treatment with biological therapies in RA should be continued only if there is evidence of an adequate response to treatment following the first 6 months of continuous treatment. An adequate response is defined as a good or moderate EULAR response.	IV	nein	C	nein	n. z.	3
	3. after initial response, anti-TNF treatment in RA should be monitored with assessment of DAS-28 no less frequently than 6-monthly. Anti-TNF therapy should be withdrawn if an adequate response is seen (as defined in Recommendation 2) despite 6 months of continuous therapy.	IV	nein	C	nein	n. z.	3
CRA 2012 bio	Treatment with biologics 16. Routine laboratory tests (complete blood count, liver and renal biochemistry) and screening for hepatitis B and C (and HIV in high-risk patients) are recommended prior to initiating all biologic therapy. Screening for latent tuberculosis is recommended prior to anti-TNF, abatacept, and tocilizumab. Baseline antinuclear antibody (ANA) testing could be considered prior to starting anti-TNF.	IV	nein	D	nein	ja	1572/ 1573
Tocilizumab-Therapie							
BSR 2013 TCZ	Safety considerations All patients commencing TCZ should have a baseline fasting lipid profile and, if abnormal, be treated in accordance with local guidelines.	2++	nein	B	fehlt	n. z.	5
	All patients should have a repeat fasting lipid profile in 3 months and treatment instituted/altered if appropriate Further monitoring should be guided by local practice and the existence of other risk factors.	2++	nein	B	fehlt	n. z.	5

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
Tocilizumab-Therapie							
BSR 2013 TCZ	In patients with RA, what is the effect of TCZ on neutrophil count and how should this be monitored and treated? As patients on TCZ are at risk of neutropenia, we recommend 4-week monitoring of the ANC for the first 6 months. If significant neutropenia (grade 3/4) does not occur during this period, monitoring can be performed less frequently and be guided by other concomitant DMARDs. For monitoring purposes, the full blood count should be checked in the week leading up to the next infusion.	2+	nein	D	nein	n. z.	6
		3	nein	D	nein	n. z.	6
BSR 2013 TCZ	In patients with RA, what is the effect of TCZ on neutrophil count and how should this be monitored and treated? Although there appears to be little correlation between neutropenia and sepsis in the clinical trials, we strongly recommend that patients and their general practitioners be counselled regarding neutropenia. It would also be good practice that the full blood count be checked promptly if patients develop fever, with appropriate treatment initiated if grade 3/4 neutropenia is identified.	GPP	nein	D	nein	n. z.	6
BSR 2013 TCZ	Does TCZ therapy in RA affect liver function and how should this be monitored? Liver function tests should be monitored in all patients receiving TCZ either as monotherapy or in combination with conventional DMARDs at 4-week intervals. In patients receiving TCZ monotherapy, if no liver test abnormalities are detected at the end of 6 months, less frequent monitoring (every 23 months) ^f may be acceptable. In patients on combination therapy with conventional DMARDs including MTX, as the incidence of liver test abnormalities is considerably higher, we recommend that 4-week tests be continued for the duration of TCZ therapy. We recommend that tests be carried out in the week leading up to the next infusion.	2+	nein	D	nein	n. z.	7

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
Tocilizumab-Therapie							
(Forts.) BSR 2013 TCZ	The effect of other hepatotoxic drugs and alcohol on liver enzymes has not been studied. We recommend that hepatotoxic drugs be used cautiously in patients on TCZ, particularly if they are also receiving MTX, and that clinicians follow the same alcohol consumption recommendations as they would for patients on MTX.	4	nein	D	nein	n. z.	7
BSR 2013 TCZ	Special considerations In patients with RA, is TCZ therapy associated with increased risk of post-operative infection and how should the dosing regimen be modified in patients undergoing elective surgery?						
	In patients with RA undergoing elective joint replacement surgery, a 4-week interruption of TCZ is advised prior to surgery to reduce the risk of post-operative infection.	2-	nein	D	nein	n. z.	7
	In these patients, clinicians are advised to be highly vigilant for clinical signs of infection and not to rely on CRP and body temperature when assessing for infection in the postoperative period. An increase in the neutrophil count or even a small increase in temperature or CRP in these patients should warrant further assessment. TCZ should be recommenced postoperatively, in consultation with the surgical team, once infection is excluded and the wound has healed. Overall the risk of infection and theoretical risk of delayed wound healing should be balanced.	4	nein	D	nein	n. z.	7/8
	In non-orthopaedic procedures similar recommendations should be followed, although data in this area are lacking.	4	nein	D	nein	n. z.	8
	Particular caution should be exercised in patients undergoing bowel surgery due to the potential risk of bowel perforation.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	8

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
Rituximab-Therapie							
BSR 2011 RTX	4. RA patients on rituximab should be assessed for response at an interval of no < 16 weeks and ideally at 24 weeks. Patients who do not show at least a moderate EULAR response to the first treatment course should not be considered for re-treatment.	Ia	ja	A	ja	ja	4
	5. Re-treatment with rituximab in RA should be considered when initial treatment response of at least a moderate EULAR response has been lost. The frequency of infusion should be no < 24 weeks.	III	nein	B	fehlt	ja	4
BSR 2011 RTX	Safety aspects						
	6. Etanercept should be stopped 4 weeks before and adalimumab and infliximab 8 weeks before commencing rituximab therapy in RA.	IV	nein	C	nein	ja	4
	7. Commencement of biologic therapy following treatment with rituximab should only be done with caution.	IV	nein	C	nein	ja	4/5
	8. Immunoglobulin levels should be checked before commencing rituximab in RA, as well as 4–6 months after infusions and before any re-treatment. It is recommended that the possibility of increased risk of infection in patients with low IgG < 6 g / l be discussed with patient before re-treatment with rituximab.	IV	nein	C	nein	ja	5
	9. Repeat treatment with rituximab in RA should be decided on clinical grounds, not on B-cell numbers.	III	nein	B	fehlt	ja	5
	10. Rituximab is contra-indicated in RA patients with active infection or severely immunocompromised patients (e.g. in hypogammaglobulinaemia or where levels of CD4 or CD8 are very low). Caution should be exercised when considering the use of rituximab in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may further predispose patients to serious infection.	IV	nein	C	nein	ja	6
11. Patients who have not already had pneumococcus immunization should ideally receive this 4–6 weeks before commencing first course of rituximab.	IIa	nein	B	fehlt	ja	6	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Durchführung / Monitoring / Sicherheitsaspekte							
Rituximab-Therapie							
(Forts.)	Safety aspects						
BSR 2011 RTX	12. Patients should receive influenza vaccination before rituximab treatment and annually (before rituximab re-treatment if possible) at a time when B cells are likely to be returning.	IIa	nein	B	fehlt	ja	6
	13. Screening of risk factors for hepatitis B and C infection should be undertaken in all patients before going on to rituximab. In patients who are HBV positive, a risk: benefit assessment should be undertaken, as treatment may be safe if appropriate anti-viral treatment is given. Rituximab treatment may be safe in patients with hepatitis C, but there are reports of severe infusion reactions in up to 25 % of these patients. Hepatitis serology should be monitored in patients with evidence of past or present current hepatitis B or C infection.	IV	nein	C	nein	ja	6
	14. No re-treatment with rituximab and prompt reduction or discontinuation of other immunosuppressants should be undertaken when progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) is suspected, and appropriate investigations should be undertaken.	IV	nein	C	nein	ja	7
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: GdZ (± SD) statt GoR; GdZ = „mittlerer Grad der Zustimmung“ für jede Empfehlung von 1 bis 10 (1: sehr niedrige Zustimmung; 10: sehr hohe Zustimmung)</p> <p>e: SoR (inklusive Konfidenzintervall) statt GoR; SoR = „level of agreement“ für jede Empfehlung auf einer Skala von 0–10 (0: keine Zustimmung; 10: volle Zustimmung)</p> <p>f: Definition of established RA is based on the 1987 ACR RA classification criteria, since the 2010 ACR/European League Against Rheumatism RA classification allows classification of a much earlier disease state</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Medikamentöse Therapie – krankheitsmodifizierende Medikamente (Fortsetzung)

h: the general statement is evidence based

i: the place in the treatment algorithm is based on expert consensus opinion

ABAT: abatacept; ACPA: anti-citrullinierte Peptid-Antikörper; ACR: American College of Rheumatology; ADL: activities of daily living; ANA: anti-nuclear antibody; ANC: absolute neutrophil count; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; bDMARD: biological disease modifying antirheumatic drug; CBC: complete blood cell count; CD: Cluster of differentiation; CHF: congestive heart failure; CRP: c-reactive protein; csDMARD: conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; DAS: disease activity score; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; ESR: erythrocyte sedimentation rate; EULAR: European League Against Rheumatism; FBC: full blood count; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GDG: guideline development group; GI: gastrointestinal; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioner; HBV: hepatitis-B-virus; HIV: human immunodeficiency virus; IgG: Immunglobulin G; i. v.: intravenous; LEF: leflunomide; LFT: liver function tests; LoE: Level of Evidence; MTX: methotrexate; n. a.: nicht angegeben; NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; PICO: population, intervention, comparator and outcome; PML: Progressive multifocal Leucoencephanopathy; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; RF: rheumatoid factor; RTX: rituximab; SD: Standardabweichung; SoR: Strength of Recommendation; TCZ: tocilizumab; TNF(i): tumour necrosis factor (inhibitor)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Malignome							
ACR 2015	Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities Past history of treated or untreated malignancy¹						
	Previously treated or untreated skin cancer (non-melanoma or melanoma): ▪ use DMARDs over biologics in melanoma (PICO F.1) ▪ use DMARDs over tofacitinib in melanoma (PICO F.2) ▪ use DMARDs over biologics in non-melanoma (PICO F.3) ▪ use DMARDs over tofacitinib in non-melanoma (PICO F.4)	very low	nein	conditional	nein	ja	16
	Previously treated lymphoproliferative disorder: Use rituximab over TNFi (PICO G.1)	very low	nein	strong	ja	ja	16
	Previously treated lymphoproliferative disorder: Use combination DMARD or abatacept or tocilizumab over TNFi (PICO G.2, G.3 and G. 4)	very low	nein	conditional	nein	ja	16
	Previously treated solid organ malignancy: Same recommendations as in patients without this condition (PICO H.1)	very low	nein	conditional	nein	ja	16
	1: conditional recommendations supported by level of evidence ranging from very low to no evidence, are largely based upon expert opinion and clinical experience.						
BSR 2010 antiTNF	Malignancy						
	Recommendation 24: patients commencing anti-TNF therapy should be informed that overall there is no conclusive evidence for an increase in risk of solid tumours or lymphoproliferative disease with the anti-TNF therapies above that which would be expected for the rest of the RA population, but ongoing vigilance is required.	Ia	ja	A	ja	n. z.	9
	Recommendation 25: patients should be investigated for potential malignancy if clinically suspected, and anti-TNF treatment should be stopped if malignancy is confirmed.	III	nein	B	fehlt	n. z.	9

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Malignome							
BSR 2010 antiTNF	Malignancy						
	Recommendation 26: caution should be exercised in the use of anti-TNF therapies in patients with previous malignancy.	III	nein	B	fehlt	n. z.	9
	Recommendation 27: the effect of anti-TNF therapies on pre-malignant conditions such as Barrett's oesophagus, cervical dysplasia and large bowel polyps is unknown. Caution should be exercised in the use of anti-TNF therapies in such patients.	IV	nein	C	nein	n. z.	9
	Recommendation 28: patients should be advised that there appears to be an increased risk of some skin cancers with anti-TNF therapy and on preventative skin care and skin surveillance. Patients should be encouraged to promptly report any new persistent skin lesions.	Iib	nein	B	fehlt	n. z.	9
CRA 2012 safety	Malignancy – understanding potential risks for malignancy in patients with RA						
	10. In general, in RA patients with active malignancy, treatment with traditional and biologic DMARD should be delayed / withheld while patients are receiving chemotherapy or radiotherapy. Treatment decisions should be made on a case-by-case basis in conjunction with a cancer specialist and the patient.	IV	nein	D	nein	ja	1595
	11. In RA patients with a history of lymphoma, hydroxychloroquine, sulfasalazine, and rituximab may be used. Treatment with anti-TNF therapy is not recommended. Treatment with other traditional and biologic DMARD should be used with caution.	II, IV	fehlt	C	nein	ja	1595
	12. In RA patients with a history of a nonmelanoma skin cancer, traditional DMARD therapy may be used.	IV	nein	C	nein	ja	1597
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Other RA drug therapies should be used with caution; <ul style="list-style-type: none"> ▫ anti-TNF, ▫ other biologics. 	II IV	fehlt nein	C C	nein nein	ja ja	1597 1597

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Malignome							
	13. In RA patients with a history of solid malignancy, traditional DMARD may be used.	II, IV	fehlt	C	nein	ja	1597
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Treatment with biologic DMARD should be used with caution <ul style="list-style-type: none"> ▫ anti-TNF; ▫ other biologics s.o. 	II	fehlt	C	nein	ja	1597
		IV	nein	C	nein	ja	1597
Herzinsuffizienz							
ACR 2015	Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities						
	Congestive heart failure¹						
	CHF: Use combination DMARDs or non-TNF biologic or tofacitinib over TNFi (PICO C.1, C.2 and C.3)	moderate to very low	nein	conditional	nein	ja	16
	CHF worsening on current TNFi therapy: Use combination DMARDs or non-TNF biologic or tofacitinib over another TNFi (PICO C.4, C.5 and C.6)	very low ²	nein	conditional	nein	nein	16
	1: conditional recommendations supported by evidence level ranging from moderate level to no evidence, supported by clinical experience and the Food and Drug Administration safety warning with tumor necrosis factor inhibitors (TNFi). 2: no studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience.						
BSR 2010 antiTNF	Cardiac failure and ischaemic heart disease						
	Recommendation 32: anti-TNF therapy should not be initiated in patients with New York Heart Association (NYHA) Grade 3 or 4 cardiac failure (CF) (Table 2) and should be used with caution in patients with mild (NYHA Grade 1 or 2) CF.	Ib	ja	A	ja	n. z.	12
	Recommendation 33: anti-TNF therapy should be discontinued if CF develops or worsens while on treatment.	IV	nein	C	nein	n. z.	12

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
ACR 2015	<p>Figure 8: 2015 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with rheumatoid arthritis starting or currently receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologics</p> <p>Killed vaccines: Pneumococcal¹</p> <p>Before initiating therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARD monotherapy ▪ Combination DMARDs ▪ TNFi biologics ▪ Non-TNF biologics <p>While already taking therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARD monotherapy ▪ Combination DMARDs ▪ TNFi biologics ▪ Non-TNF biologics² <p>1: the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) also recommends a one-time pneumococcal revaccination after 5 years for persons with chronic conditions such as RA. The CDC recommends pneumococcal conjugate vaccine (PCV13 or Prevnar 13) for all children younger than 5 years of age, all adults ≥ 65 years, and persons 6–64 years of age with certain medical conditions. Pneumovax is a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) that is currently recommended for use in all adults ≥ 65 years old and for persons who are ≥ 2 years old and at high risk for pneumococcal disease (e.g., those with sickle cell disease, HIV infection, or other immunocompromising conditions). PPSV23 is also recommended for use in adults 19–64 years of age who smoke cigarettes or who have asthma (http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/default.htm?s_cid5cs_797).</p> <p>2: response to certain killed vaccines may be reduced after rituximab therapy.</p>	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	strong	ja	ja	17
		n. a.	fehlt	strong	ja	ja	17

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
ACR 2015	Figure 8: 2015 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with rheumatoid arthritis starting or currently receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologics						
	Killed vaccines: Influenza (intramuscular)						
	Before initiating therapy						
	▪ DMARD monotherapy	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Combination DMARDs	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ TNFi biologics	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Non-TNF biologics	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	While already taking therapy						
	▪ DMARD monotherapy	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Combination DMARDs	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ TNFi biologics	n. a.	fehlt	strong	ja	ja	17
	▪ Non-TNF biologics ¹	n. a.	fehlt	strong	ja	ja	17
	1: response to certain killed vaccines may be reduced after rituximab therapy.						

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
ACR 2015	<p>Figure 8: 2015 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with rheumatoid arthritis starting or currently receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologics</p> <p>Killed vaccines: Hepatitis B¹</p> <p>Before initiating therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARD monotherapy ▪ Combination DMARDs ▪ TNFi biologics ▪ Non-TNF biologics <p>While already taking therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARD monotherapy ▪ Combination DMARDs ▪ TNFi biologics (PICO J.4, J.5)² ▪ Non-TNF biologics³ (PICO J.4, J.5)² <p>1: if hepatitis B risk factors are present (e.g., intravenous drug abuse, multiple sex partners in the previous 6 months, health care personnel). 2: the panel strongly recommended that in patients with early or established RA who are currently receiving biologics, appropriately indicated killed / inactivated vaccines should be used (PICOs J.4 and J.5). 3: response to certain killed vaccines may be reduced after rituximab therapy.</p>	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		very low	nein	strong	ja	ja	17
		very low	nein	strong	ja	ja	17

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
ACR 2015	Figure 8: 2015 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with rheumatoid arthritis starting or currently receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologics						
	Recombinant vaccine: Human Papilloma						
	Before initiating therapy						
	▪ DMARD monotherapy	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Combination DMARDs	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ TNFi biologics	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Non-TNF biologics	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	While already taking therapy	n. a.					
	▪ DMARD monotherapy	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Combination DMARDs	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ TNFi biologics	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Non-TNF biologics ¹	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	1: response to certain killed vaccines may be reduced after rituximab therapy.						
ACR 2015	Live attenuated vaccine: Herpes Zoster¹						
	Before initiating therapy						
	▪ DMARD monotherapy	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ Combination DMARDs	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
	▪ TNFi biologics (PICO J.1) ²	very low	nein	conditional	nein	ja	17
	▪ Non-TNF biologics (PICO J.1) ²	very low	nein	conditional	nein	ja	17

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
(Forts.) ACR 2015	<p>Figure 8: 2015 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with rheumatoid arthritis starting or currently receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologics</p> <p>While already taking therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DMARD monotherapy ▪ Combination DMARDs ▪ not recommended: TNFi biologics (PICO J.2, J.3)³ ▪ not recommended: Non-TNF biologics⁴ (PICO J.2, J.3)³ <p>1: the panel conditionally recommended that in RA patients ages ≥ 50 years, the herpes zoster vaccine should be given before the patient receives biologic therapy or to facitinib for their RA.</p> <p>2: the panel conditionally recommended giving the herpes zoster vaccine before the patient receives biologic therapy or to facitinib for their RA in both early or established RA patients ages ≥ 50 years (PICO J.1). The panel also voted that after giving the herpes zoster vaccine, there should be a 2-week waiting period before starting biologics.</p> <p>3: the panel conditionally recommended that in early or established RA patients who are currently receiving biologics, live attenuated vaccines such as the herpes zoster (shingles) vaccine should not be used (PICOs J.2 and J.3).</p> <p>4: response to certain killed vaccines may be reduced after rituximab therapy.</p>	n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		n. a.	fehlt	conditional	nein	n. a.	17
		very low	nein	conditional	nein	ja	17
		very low	nein	conditional	nein	ja	17

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
BSR 2013 TCZ	In patients with RA on TCZ is vaccination safe and effective?						
	Influenza vaccination is likely to be safe and effective in patients on TCZ. All patients on TCZ should be encouraged to have the annual influenza vaccine.	3	nein	D	nein	nein	8
	The same guidance can be applied to pneumococcal vaccination (although data on efficacy are lacking).	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	8
	Due to the associated immunosuppression, and as with any biologic or non-biologic DMARD, live attenuated vaccines are contraindicated in patients on TCZ	4	nein	D	nein	nein	8
BSR 2010 antiTNF	Immunization						
	Recommendation 21: when considering primary immunizations and live attenuated immunizations in patients on anti-TNF therapy, it should be acknowledged that data on the effects of anti-TNF therapies are limited. Until further evidence is available, the BSR recommendations on the use of immunizations in patients on immunosuppressive therapy should be adhered to in patients on anti-TNF therapy.	IV	nein	C	nein	n. z.	8
	Recommendation 22: although there may be an attenuated response (particularly if MTX is being co-prescribed), patients on anti-TNF therapy should receive both influenza (including vaccines generated for specific flu outbreaks such as the recent Swine flu) and pneumococcal immunizations unless there are contraindications.	IV	nein	C	nein	n. z.	8
	Recommendation 23: prior to commencing anti-TNF therapy, hepatitis B immunization should be considered for at-risk patients.	IV	nein	C	nein	ja	8

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Impfungen							
CRA 2012 safety	Vaccination – understanding issues surrounding vaccination practices in patients with RA						
	7. Vaccination for influenza and pneumococcus is recommended for patients with RA before or during treatment with traditional and biologic DMARD.	II	fehlt	B	nein	ja	1591
	▪ Hepatitis B vaccine should be considered in high-risk groups.	IV	nein	B	nein	ja	1591
	▪ Zoster vaccine should be considered in RA patients age 60 years or older.	IV	nein	B	nein	ja	1591
	8. Inactivated vaccines should ideally be administered prior to starting treatment with MTX and / or biologic DMARD as these medications may attenuate the immune response.	I, II	ja	B	nein	ja	1593
	9. Live vaccines should be administered at least 2 weeks and ideally 4 weeks before starting treatment with biologic DMARD. In patients currently receiving biologic therapy, treatment with the biologic should be suspended and the vaccine administered after an appropriate interval based on the pharmacokinetic properties of the agent (Table 4). Herpes zoster vaccine may be given to patients receiving MTX (≤ 25 mg / week) and / or low-dose corticosteroids (< 20 mg / day).	IV	nein	D	nein	ja	1593
Schwangerschaft / Stillen							
BSR 2013 TCZ	In patients with RA, is TCZ safe for use during pregnancy and breastfeeding?						
	In women with RA currently being treated with TCZ, the drug should be stopped at least 3 months prior to planned conception.	4	nein	D	nein	n. z.	8
	In patients who choose to breastfeed, TCZ must only be reinstated once the infant has been weaned off breast milk completely.	4	nein	D	nein	n. z.	8

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Schwangerschaft / Stillen							
BSR 2010 antiTNF	Pregnancy and lactation Recommendation 35: precautions against pregnancy should be exercised in both female and male patients treated with anti-TNF (or their partners). Continuation of anti-TNF therapy could be considered in patients wishing to conceive/father a child if the risks of stopping treatment are perceived to be high. ^c c: Current data sheet recommendations are that infliximab should be discontinued for 6 months and that adalimumab should be discontinued for 5 months before a female patient becomes pregnant. No specific data sheet guidance is currently available on the duration that female patients should be off etanercept prior to becoming pregnant or on male patients treated with any of the anti-TNF agents who wish to father a child. Recommendation 36: consideration should be given to stopping anti-TNF in a woman who becomes pregnant on treatment but continuation of anti-TNF therapy could be considered if the risks of stopping treatment are perceived to be high. Recommendation 37: the pros and cons of breastfeeding in patients treated with anti-TNF therapies should be considered on an individual basis.	IV	nein	C	nein	n. z.	13
		IV	nein	C	nein	n. z.	13
		IV	nein	C	nein	n. z.	13
Divertikulitis							
BSR 2013 TCZ	In patients with RA, does treatment with TCZ increase the risk of GI perforation? In RA patients with a previous history of diverticulitis, TCZ must be used with caution. In those who are concomitantly on corticosteroids and/or NSAIDs, the risk of GI perforation may be significantly higher. If used, we recommend such patients be counselled regarding the risk and that they be told to seek urgent medical attention if abdominal symptoms develop	3	nein	D	nein	ja	9

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Infektionen							
ACR 2015	<p>Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities</p> <p>Previous Serious Infection(s)¹</p> <p>Previous serious infection(s):</p> <p>Use combination DMARD over TNFi (PICO I.1)¹</p> <p>Use abatacept over TNFi (PICO I.2)²</p> <p>1: conditional recommendation was supported by very low level evidence</p> <p>2: there was no consensus for making recommendations regarding the use of rituximab over TNFi or the use of tocilizumab over TNFi in this setting, due to indirect evidence (e.g., no comparison to TNFi or including patients with tuberculosis) and differences of opinion. In 1 study, compared to patients who restarted their previous TNFi following hospitalized infections, patients who switched to abatacept exhibited lower risk of subsequent hospitalized infections among the therapies examined.</p>	very low	nein	conditional	nein	ja	16
BSR 2010 antiTNF	<p>Infection in general</p> <p>Recommendation 1: anti-TNF therapy should not be initiated in the presence of serious active infections.</p> <p>Recommendation 2: anti-TNF therapy should be discontinued in the presence of serious infections, but can be recommenced once the infection has resolved clinically.</p> <p>Recommendation 3: use anti-TNF therapy with caution after discussing the relative risks (RRs) and benefits in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chronic infected leg ulcers; ▪ septic arthritis of a native joint within the last 12 months; ▪ sepsis of a prosthetic joint within the last 12 months, or indefinitely if the joint remains in situ; 	III	nein	B	fehlt	n. z.	2
		III	nein	B	fehlt	n. z.	2
		IV	nein	C	nein	n. z.	2

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Infektionen							
(Forts.) BSR 2010 antiTNF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ persistent or recurrent chest infections; ▪ indwelling urinary catheter; ▪ bronchiectasis; and ▪ hypogammaglobulinaemia. 						
Mykobakterielle Infektionen							
BSR 2010 antiTNF	Mycobacterial infections						
	Recommendation 4: prior to commencing treatment with anti-TNF therapy, all patients should be screened for mycobacterial infection in accordance with the latest National guidelines. Active mycobacterial infection needs to be adequately treated before anti-TNF therapy can be started.	I Ib	nein	B	fehlt	n. z.	3
	Recommendation 5: prior to commencing anti-TNF therapy, consideration of prophylactic anti-TB therapy (as directed by the latest National guidelines) should be given to patients with evidence of potential latent disease (past history of TB or abnormal chest X-ray).	I Ib	nein	B	fehlt	n. z.	3
	Recommendation 6: all patients commenced on anti-TNF therapies should be closely monitored for mycobacterial infections. This should continue for at least 6 months after stopping treatment due to the prolonged elimination phase of the drug.	IV	nein	C	nein	n. z.	3/4
	Recommendation 7: patients on anti-TNF therapy who develop symptoms suggestive of mycobacterial infections should receive full anti-mycobacterial chemotherapy, but may continue with their anti-TNF therapy if clinically indicated.	IV	nein	C	nein	n. z.	4
CRA 2012 safety	Latent tuberculosis infection (LTBI) – understanding potential risks for TB reactivation in patients with RA						
	3. Screening for LTBI is recommended prior to starting anti-TNF therapy,	II	fehlt	B	nein	n. z.	1589
	▫ abatacept (ABAT) and tocilizumab (TCZ).	IV	nein	B	nein	n. z.	1589

(Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Mykobakterielle Infektionen							
(Forts.) CRA 2012 safety	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening should consist of a history including an assessment of LTBI epidemiologic risk factors, physical examination, TBST, and a chest radiograph in high-risk groups. ▪ Physicians should exercise clinical judgment as to the need to repeat screening in patients who tested negative in prior screening and have new epidemiologic risk factors. 	II	fehlt	B	nein	n. z.	1589
	4. IGRA may be an option to identify false-positive TBST in patients who have received the BCG vaccine and have no epidemiologic risk factors.	IV	nein	D	nein	ja	1590
	5. Any RA patient with LTBI should be considered for TB prophylactic therapy.	II	fehlt	B	nein	ja	1590
	6. Biologic agents may be started 1–2 months after the initiation of LTBI prophylaxis.	II, IV	fehlt	B	nein	ja	1590/ 1591
Opportunistische Bakterien und Pilzinfektionen							
BSR 2010 antiTNF	<p>Infection</p> <p>Other opportunistic bacterial and fungal infections</p> <p>Recommendation 8: patients on anti-TNF should be informed of appropriate food hygiene (see Arthritis Research Campaign patient information leaflets on etanercept, infliximab and adalimumab).</p> <p>Recommendation 9: health-care professionals managing patients on anti-TNF therapy should be aware of the risk of opportunistic infections in patients on anti-TNF therapy. They should have a high index of suspicion for atypical and opportunistic infections, and anti-TNF therapy should be promptly stopped in suspected cases and patients should have rapid access to specialist health care for consideration of early anti-bacterial/anti-fungal treatment.</p>	III	nein	B	fehlt	ja	5
		III ^d	nein	B	fehlt	n. z.	5

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Varizellen / Herpes Zoster							
BSR 2010 antiTNF	Infection Varicella infections Recommendation 10: if a patient on anti-TNF treatment, or one of their household contacts, develops primary varicella (chickenpox), and if the risks from infection are perceived to be significant, the patient should be considered for varicella zoster immune globulin (VZIG). Shingles should be treated conventionally.	Iib	nein	B	fehlt	ja	5/6
Hepatitis							
ACR 2015	Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities Hepatitis B¹ Active Hepatitis B infection and receiving / received effective antiviral treatment: Same recommendation as in patients without this condition (PICO D.1). 1: strong recommendations for Hepatitis B were largely based upon the recent American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines and clinical experience; conditional recommendations for Hepatitis C were largely supported by very low level evidence based upon case series and clinical experience	very low	nein	strong	ja	ja	16
ACR 2015	Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities Hepatitis C¹ Hepatitis C infection and receiving / received effective antiviral treatment: Same recommendations as in patients without this condition (PICO E.1) Hepatitis C infection and not receiving or requiring effective antiviral treatment: Use DMARDs over TNFi (PICO E.2) ² 1: strong recommendations for Hepatitis B were largely based upon the recent American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines and clinical experience; conditional recommendations for Hepatitis C were largely supported by very low level evidence based upon case series and clinical experience	very low	nein	conditional	nein	ja	16
		very low	nein	conditional	nein	ja	16

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Hepatitiden							
(Forts.) ACR 2015	2: consider using DMARDs other than methotrexate or leflunomide, such as sulfasalazine or hydroxychloroquine.						
BSR 2010 antiTNF	Infection Hepatitis B (HBV)						
	Recommendation 11: screening for risk factors for HBV infection should be performed prior to commencing anti-TNF therapy and HBV tests should be performed in patients with risk factors. In patients who are HBV positive, a risk: benefit assessment should be undertaken, as anti-TNF treatment may be safe if appropriate anti-viral treatment is given.	IV	nein	C	nein	n. z.	6
	Recommendation 12: close monitoring of serum aminotransaminases and HBV DNA load during therapy should be considered in patients with HBV treated with anti-TNF therapy and concomitant anti-viral treatment would be recommended.	IV	nein	C	nein	n. z.	6
	Recommendation 13: patients with serological evidence of cleared past infection [HBsAg negative/core antibody (anti-HBcAb) positive] should have their HBV serology monitored during therapy and may require concomitant anti-viral treatment if detrimental changes develop.	IV	nein	C	nein	n. z.	6
BSR 2010 antiTNF	Infection Hepatitis C (HCV)						
	Recommendation 14: screening for risk factors for HCV infection should be performed prior to commencing anti-TNF and HCV tests should be performed in patients with risk factors. Although studies to date suggest that anti-TNF therapies do not have a detrimental effect on HCV infection, anti-TNF should continue to be used with caution in such patients.	III	nein	B	fehlt	n. z.	6
	Recommendation 15: close monitoring of serum aminotransaminases and HCV RNA during therapy should be performed in patients with HCV treated with anti-TNF therapy.	III	nein	B	fehlt	n. z.	6/7

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
HIV-Infektion							
BSR 2010 antiTNF	Infection Human Immunodeficiency Virus (HIV)						
	Recommendation 16: risk factors for HIV infection should be documented prior to commencing anti-TNF therapy and, if present, an HIV test should be done.	III	nein	B	fehlt	n. z.	7
	Recommendation 17: in considering anti-TNF use in HIV-positive patients, the following should influence decision-making, that a reasonable benefit to risk ratio exists for HIV patients if: (i) HIV infection is controlled and patients are not severely immunosuppressed (e.g. CD4 count > 200 and HIV viral load < 60 000 mm ³); (ii) anti-TNF therapy is given in combination with highly active anti-retroviral therapy (HAART); and (iii) close monitoring of viral load and CD4 count is undertaken after anti-TNF therapy is started, and treatment changes are made in light of these results.	III	nein	B	fehlt	n. z.	7
Perioperative Infektionen							
BSR 2010 antiTNF	Infection Perioperative infection						
	Recommendation 18: in RA patients on anti-TNF therapies, the potential benefit of preventing post-operative infections by stopping treatment (different surgical procedures pose different risks of infection and wound healing) should be balanced against the risk of a peri-operative flare in RA activity.	IIa	nein	B	fehlt	n. z.	7
	Recommendation 19: if anti-TNF treatment is to be stopped prior to surgery, consideration should be given to stopping at a time three to five times the half-life for the relevant drug before surgery (infliximab 8–9.5 days, etanercept 100 h, adalimumab 15–19 days).	IV	nein	C	nein	n. z.	7
	Recommendation 20: anti-TNF should not be restarted after surgery until there is good wound healing and no evidence of infection.	IV	nein	C	nein	n. z.	7

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Perioperative Infektionen							
CRA 2012 safety	Perioperative Care – understanding potential perioperative risks in patients with RA						
	1. MTX can be safely continued in the perioperative period for RA patients undergoing elective orthopedic surgery.	I	ja	A	ja	ja	1586/ 1587
	2. Biologic DMARD should be held prior to surgical procedures. The timing for withholding biologic DMARD should be based on the individual patient, the nature of the surgery, and the pharmacokinetic properties of the agent (Table 4). Biologic DMARD may be restarted postoperatively if there is no evidence of infection and wound healing is satisfactory.	IV	nein	C	nein	ja	1587
	▪ anti-tumor necrosis factor; anti-TNF	II	fehlt	C	nein	ja	1587
Autoimmunkrankheiten (außer RA)							
BSR 2010 antiTNF	Recommendation 29: if a lupus-like syndrome or other significant autoimmune disease develops while on anti-TNF therapies, treatment should be discontinued and appropriate interventions should be initiated. Re-challenging with anti-TNF therapy should only be undertaken with caution.	III	nein	C	nein	ja	10
Demyelinisierende Erkrankungen							
BSR 2010 antiTNF	Recommendation 30: anti-TNF therapy should not be given when there is a clear history of multiple sclerosis and should be used with caution with other demyelinating diseases.	III	nein	B	fehlt	n. z.	11
	Recommendation 31: anti-TNF therapy should be withdrawn if demyelination occurs and the patient should be referred for specialist investigation.	III	nein	B	fehlt	n. z.	11
interstitielle Lungenerkrankungen							
BSR 2010 antiTNF	Recommendation 38: patients with pre-existing interstitial lung disease (ILD) should have monitoring of their lung function if treated with anti-TNF therapies, and consideration should be given to stopping anti-TNF therapy in patients with worsening, or new features of ILD.	III	nein	B	fehlt	ja	14

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Medikamentöse Therapie – Indikationsstellungen mit spezifischen Krankheitskonstellationen / Komorbiditäten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Psoriasis							
BSR 2010 antiTNF	Recommendation 39: if psoriasis develops on anti-TNF therapy patients should receive conventional psoriasis treatment and consideration should be given to stopping anti-TNF therapy if the skin lesions persist despite specialist dermatology treatment and advice or are particularly severe.	III	nein	B	fehlt	ja	15
Uveitis							
BSR 2010 antiTNF	Recommendation 40: if patients develop uveitis while on anti-TNF, a trial of an alternative anti-TNF agent could be considered.	III	nein	B	fehlt	n. z.	15
	Recommendation 41: anti-TNF should be used with caution in patients with a history of previous uveitis and the RRs of the available anti-TNF agents should be reviewed prior to selecting which treatment to use.	III	nein	B	fehlt	n. z.	15
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: vermutlich Druckfehler in der Leitlinie (entweder LoE III oder IV ist gemeint)</p> <p>ABAT: abatacept; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CD: Cluster of differentiation; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CF: cardiac failure; CHF: congestive heart failure; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GI: gastrointestinal; GoR: Grade of Recommendation; HAART: highly active anti-retroviral therapy; HBcAb; hepatitis-B-core antibody; HBsAg; hepatitis-B surface antigen; HBV: hepatitis-B-virus; HCV: hepatitis-C-virus; HIV: human immunodeficiency virus; IGRA: interferon-gamma release assays; ILD: interstitial lung disease; LoE: Level of Evidence; LTBI: latent tuberculosis infection; MTX: methotrexate; n. a.: nicht angegeben; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; NYHA: New York Heart Association; n. z.: nicht zuordenbar; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; PICO: population, intervention, comparator and outcome; PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; RA: rheumatoid arthritis; RNA: ribonucleic acid; RR: relative risk; SoR: Strength of Recommendation; TB: tuberculosis; TBST: tuberculin skin test; TCZ: tocilizumab; TNF(i): tumour necrosis factor (inhibitor); VZIG: varicella zoster immune globulin</p>							

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Glukokortikoide							
ACR 2015	Recommendations for patients with symptomatic Early RA						
	6. If disease activity remains moderate or high despite DMARDs (PICO A.6) or biologic therapies (PICO A.12), add low-dose glucocorticoids.	moderate	fehlt	conditional	nein	ja	8
	7. If disease flares, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and for the shortest possible duration (PICO A.10, A.11).	low	nein	conditional	nein	ja	8
		very low	nein	conditional	nein	ja	8
ACR 2015	Recommendations for patients with Established RA^d						
	11. If disease activity remains moderate or high despite use of DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term, low dose glucocorticoid therapy (PICO B.26 and B.27)	high to moderate	ja	conditional	nein	ja	11
	12. If disease flares in patients on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and the shortest possible duration (PICO B.28 and B.29).	very low	nein	conditional	nein	ja	11
CRA 2012 bio	Treatment with glucocorticoids						
	7. Glucocorticoids (GC; oral, intramuscular, or intraarticular) can be added to DMARD therapy as part of the initial treatment strategy of patients with RA,	I	ja	A, D	ja	n. z.	1569
	▪ and may be an option for managing flares, as bridge therapy while waiting for DMARD to take effect, or for symptom control if no other options exist.	IV	nein	A, D	ja	n. z.	1569
	▪ GC should be used in the lowest possible dose and tapered as rapidly as clinically feasible.	IV	nein	A, D	ja	n. z.	1569
DGRh 2012	Therapieempfehlungen						
	6) Glukokortikoide sollten initial in niedriger bis mittelhoher Dosierung als Ergänzung zu klassischen DMARD verabreicht werden.	1	fehlt	9,0 (1,3) ^e	fehlt	ja	7

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Glukokortikoide							
DGRh 2011	Medikamentöse Therapie Glucocorticoide						
	Radiologische Progression Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu verzögern.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	42
	Unerwünschte Wirkungen Leiten Sie bei Beginn einer Glucocorticoidtherapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolon-äquivalent pro Tag und einer voraussichtlichen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten entsprechend der DVO-Leitlinie eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D ein. Weitere Maßnahmen bei zusätzlich zur RA bestehenden Risikofaktoren für eine Osteoporose sind in der DVO Leitlinie differenziert dargelegt.	n. a.	fehlt	☑	nein	ja	42
	Intraartikuläre Therapie Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende, Besserung der Symptome in einem „Zielgelenk“ die intraartikuläre GC Injektion.	n. a.	fehlt	☑	nein	ja	43
NCCCC 2009	Pharmacological management Glucocorticoids						
	Consider offering short-term treatment with glucocorticoids (oral, intramuscular or intraarticular) to rapidly improve symptoms in people with newly diagnosed RA if they are not already receiving glucocorticoids as part of DMARD combination therapy.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	141
	Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in people with recent onset or established disease, to rapidly decrease inflammation.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	141
	In people with established RA, only continue long-term treatment with glucocorticoids when: <ul style="list-style-type: none"> ▪ the long-term complications of glucocorticoid therapy have been fully discussed, and ▪ all other treatment options (including biological drugs) have been offered. 	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	141

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Glukokortikoide							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Corticosteroids						
	Recommendation 19 General practitioners should consider short term, low dose, oral corticosteroid treatment when simple analgesics, omega-3 fatty acids, and NSAIDs or COX-2 inhibitors have failed to achieve symptomatic relief. This should be undertaken in consultation with a rheumatologist, and with a consideration of the patient's comorbidities and individual risk factors.	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	26
	Recommendation 20 General practitioners should consider intra-articular corticosteroid injections for rapid symptomatic relief of inflammation in target joints, but no more than three injections per year for a specific joint.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	26
	Good practice points						
	Oral corticosteroids are not recommended for routine use and should be withdrawn slowly to avoid rebound flare of symptoms.						26
	Inform patients of the risks of using corticosteroids before prescribing.						26
	Monitor bone density and ensure osteoporosis protection if there is prolonged use.						26
	Avoid NSAIDs in patients taking corticosteroids.						26
	When administering intra-articular injections, always consider possible septic arthritis in the differential diagnosis of mono / oligo flare in RA. Adverse reactions of intra-articular injection (e.g. injury, infection, bruising) are minimised and clinical efficacy is increased by accuracy of needle placement and adherence to an appropriate sterile technique during the injection procedure						26

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Glukokortikoide							
SIGN 2011	Disease modifying drugs Systemic corticosteroids – oral and parenteral Efficacy						
	Low-dose oral corticosteroids can be used in combination with DMARD therapy for short term relief of signs and symptoms, and in the medium to long term to minimise radiological damage.	1++	ja	A	ja	ja	9
	Long term side effects Consideration should be given to the risk benefit ratio of corticosteroids, particularly the long term side effects. Patients should be informed of the risks prior to prescription and issued with a steroid warning card.	n. z.	fehlt	☑	nein	n. z.	9
	Guidelines for managing osteoporosis in patients taking oral corticosteroids should be followed.	n. z.	fehlt	☑	nein	ja	9
SIGN 2011	Disease modifying drugs Systemic corticosteroids – oral and parenteral Intra-articular corticosteroids						
	Intra-articular injections can be used for rapid, and sometimes sustained, symptomatic relief in ‘target’ joints.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	10
	Intra-articular injections to any one joint should not be given more than three to four times in one year.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	10
	When administering intra-articular injections: ▪ use sterile technique ▪ advise patients how to seek help if the joint fails to settle after an injection ▪ always consider possible septic arthritis in the differential diagnosis of mono-oligo flare in RA.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	10

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
NSAR							
DGRh 2011	Symptomatische medikamentöse Therapie Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
	Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die NSAR so weit wie möglich.	n. a.	n. a.	☑	nein	n. z.	46
	Informieren Sie Ihre Patienten über die erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen von NSAR bei Kombinationen mehrerer Risikofaktoren und wenden Sie Maßnahmen zur Risikoreduktion an.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	46
	Bei Indikation zu einer med. Ulkusprophylaxe sollten Sie PPI als Mittel der ersten Wahl einsetzen.	n. a.	fehlt	☑	nein	n. z.	46
NCCCC 2009	Symptom control NSAIDs						
	Oral NSAIDs/Cox-2 inhibitors should be used at the lowest effective dose for the shortest possible period of time.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	180
	When offering treatment with an oral NSAID/Cox-2 inhibitor, the first choice should be either a standard NSAID or a COX-2 inhibitor (other than etoricoxib 60 mg). In either case, these should be coprescribed with a PPI, choosing the one with the lowest acquisition cost.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	180
	All oral NSAIDs/COX-2 inhibitors have analgesic effects of a similar magnitude but vary in their potential gastrointestinal, liver and cardio-renal toxicity; therefore, when choosing the agent and dose, healthcare professionals should take into account individual patient risk factors, including age. When prescribing these drugs, consideration should be given to appropriate assessment and/or ongoing monitoring of these risk factors.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	180
	If a person with RA needs to take low-dose aspirin, healthcare professionals should consider other analgesics before substituting or adding an NSAID or COX-2 inhibitor (with a PPI) if pain relief is ineffective or insufficient.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	180
	If NSAIDs or COX-2 inhibitors are not providing satisfactory symptom control, review the disease-modifying or biological drug regimen.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	180

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
NSAR							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA						
	Traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors						
	Recommendation 15						
	General practitioners should consider using conventional NSAIDs or COX-2 inhibitors for reducing pain and stiffness in the short term treatment of RA where simple analgesia and omega-3 fatty acids are ineffective.	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	23
	Recommendation 16						
	General practitioners should apply caution when using traditional NSAIDs and COX-2 NSAIDs. Choice of NSAID or COX-2 inhibitor should be based on consideration of the patient's specific needs, baseline risk profile and concomitant medication. The potential benefits need to be measured in relation to potential harms. Caution is particularly required in those at risk, such as the elderly or patients who have gastrointestinal, renal or cardiovascular comorbidities.	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	23
	Good practice points						
	Simple analgesics should be used in place of NSAIDs if possible, and DMARDs should be introduced early to suppress disease activity.						23
	NSAIDs and COX-2 inhibitors should be used for the shortest possible duration.						23
	Long term use of NSAIDs should be at the lowest effective dose.						23
	Only one NSAID or COX-2 inhibitor should be prescribed at a time.						23
	Avoid NSAIDs and COX-2 inhibitors in patients taking anticoagulants or corticosteroids.						23
	Avoid celecoxib in patients who are allergic to sulphonamides.						23
	Avoid COX-2 inhibitors in patients who have been asthmatic or have had an allergic reaction to NSAIDs.						23

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
NSAR							
RACGP 2009	<p>Pharmacological interventions for RA</p> <p>Traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors</p> <p>Good practice points</p> <p>Blood pressure and renal function should be monitored, particularly in older people and others at risk.</p> <p>If NSAIDs and COX-2 inhibitors are not suitable and paracetamol, omega-3 and non-pharmacological interventions have failed to achieve symptomatic relief, consider use of low dose corticosteroid therapy in consultation with a rheumatologist.</p> <p>If NSAIDs or COX-2 inhibitors are required beyond 6 weeks, referral to a rheumatologist is strongly advised.</p> <p>NSAIDs and COX-2 inhibitors should be avoided during pregnancy where possible, and should be stopped in women planning to become pregnant. They can be continued until the second trimester if the woman becomes pregnant while taking them. However, they should be discontinued before the third trimester as they interfere with the onset of labour and ductus closure.</p> <p>NSAIDs and COX-2 inhibitors should be stopped at least 7–10 days before any major surgical procedure.</p> <p>Addition of gastrointestinal protective drugs to conventional NSAIDs can significantly reduce complications, such as the incidence of gastrointestinal bleeding, and is recommended for RA patients over 65 years of age, as well as for those with a past history of peptic ulcer disease.</p> <p>Side effects</p> <p>The consensus of the RACGP Working Group is that the choice of NSAID and COX-2 inhibitor should be tailored to the patient's specific needs and baseline risk profile.</p>						23 23 24 24 24 24 24

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
NSAR							
SIGN 2011	Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs Non-steroidal anti-inflammatory drugs Summary of strategies to minimise the risk of NSAID side effects						
	The lowest NSAID dose compatible with symptom relief should be prescribed.	n. z.	fehlt	B	fehlt	n. z.	8
	NSAID dose should be reduced and if possible withdrawn when a good response to DMARDs is achieved.	n. z.	fehlt	B	fehlt	n. z.	8
	Gastroprotection should be introduced for patients with RA at risk of NSAID-associated gastroduodenal ulcers.	n. z.	fehlt	B	fehlt	n. z.	8
SIGN 2011	Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs Non-steroidal anti-inflammatory drugs Summary of strategies to minimise the risk of NSAID side effects						
	Only one NSAID should be prescribed at a time.	n. z.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	8
	Long term NSAID use should be reviewed periodically.	n. z.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	8
	NSAIDs least likely to cause GI and / or cardiovascular effects should be prescribed.	n. z.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	8
Analgetika							
NCCCC 2009	Symptom control Analgesics						
	Offer analgesics (for example, paracetamol, codeine or compound analgesics) to people with RA whose pain control is not adequate, to potentially reduce their need for long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors.	1++, 1+, 3	ja	n. a.	fehlt	ja	166
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Simple analgesics (e.g. paracetamol) Recommendation 12						
	General practitioners should consider using simple analgesics (e.g. paracetamol) where possible for pain relief in early arthritis.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	22

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Analgetika							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Simple analgesics (e.g. paracetamol) Good practice points Paracetamol should be prescribed in regular divided doses to a maximum of 4 g / day for treating persistent pain in people with RA. Simple analgesics should be used in place of NSAIDs if possible, and DMARDs should be introduced early to suppress disease activity. Paracetamol is the analgesic of choice in the presence of pregnancy, peptic ulcer disease, or significant cardiac, renal, and other comorbidities. Paracetamol has few side effects, but dosing is limited by possible hepatotoxicity. Good practice points The RACGP Working Group recommends that simple analgesics should be the first choice for pain management.						22 22 22 22 22
Alternativ- und Komplementärmedizin							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Complementary medicines Recommendation 21 General practitioners should inform patients about complementary medicines and the insufficient volume of evidence available on treating RA with these medicines. General practitioners should also inform patients of the potential adverse effects and interactions of these medicines. Recommendation 22 General practitioners should not recommend Tripterygium wilfordii (Chinese herb). While it may have beneficial effects on the symptoms of RA, it is associated with serious adverse effects (impaired renal function, haematotoxic and immunosuppressive effects, hair loss, diarrhoea and nausea).	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	27 27

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Alternativ- und Komplementärmedizin							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Complementary medicines Good practice points GPs should ask their patients about use of complementary medicines when prescribing treatment for RA. Recommendations 13 and 14 also refer to complementary / alternative medicines. The RACGP Working Group highlights the need for vigilance with respect to potential toxicity and interactions of complementary and alternative medicines, and the need for primary care physicians to be alert to such medicines that their patients may be taking.						27 27
Nahrungsergänzungsmittel							
RACGP 2009	Pharmacological interventions for RA Fatty acid supplements (omega-3 and gamma-linolenic acid) Recommendation 13 General practitioners should recommend omega-3 supplementation as an adjunct for management of pain and stiffness in patients with RA. Recommendation 14 General practitioners might recommend gamma-linolenic acid for potential relief of pain, morning stiffness and joint tenderness in RA patients. Good practice points GPs should ask their patients about their use of supplements/complementary medicines so that this can be considered in care planning. Recommendations 21 and 22 also refer to complementary / alternative medicines. Higher doses of omega-3 are likely to be of greatest benefit (up to 12 g / day).	n. a.	fehlt	A	ja	n. z.	22
		n. a.	fehlt	C	nein	n. z.	22
							22
							22

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Medikamentöse Therapie – symptomatische und antientzündliche Therapie (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Nahrungsergänzungsmittel							
	Fatty acid interventions may provide supplementary or alternative treatment to NSAIDs for some patients. They can also enable a reduction of NSAID doses.						22
	The recommended dosage for gamma-linolenic acid (GLA) is 1400 mg / day of GLA or 3000 mg of evening primrose oil.						23
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: Definition of established RA is based on the 1987 ACR RA classification criteria, since the 2010 ACR/European League Against Rheumatism RA classification allows classification of a much earlier disease state.</p> <p>e: GdZ (± SD) statt GoR; GdZ = „mittlerer Grad der Zustimmung“ für jede Empfehlung von 1 bis 10 (1: sehr niedrige Zustimmung; 10: sehr hohe Zustimmung)</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; COX-2: cyclo-oxygenase-2; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; DVO: Dachverband Osteologie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GC: glucocorticoids; GI: gastrointestinal; GLA: gamma-linolenic acid; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioner; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; PICO: population, intervention, comparator and outcome; PPI: proton pump inhibitor; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; TNF(i): tumour necrosis factor (inhibitor)</p>							

Tabelle 20: Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR ^a	NVL-Kategorie A	Literatur ^b	Seite
EULAR 2009 CVR	1. RA should be regarded as a condition associated with higher risk for CV disease. This may also apply to AS and PsA, although the evidence base is less. The increased risk appears to be due to both an increased prevalence of traditional risk factors and the inflammatory burden	2b–3	nein	B	fehlt	ja	326
	2. Adequate control of disease activity is necessary to lower the CV risk	2b–3	nein	B	fehlt	ja	326 / 327
	3. CV risk assessment using national guidelines is recommended for all patients with RA and should be considered annually for all patients with AS and PsA. Risk assessments should be repeated when antirheumatic treatment has been changed (in absence of national guidelines the SCORE function model is recommended)	3–4	nein	C	nein	nein	327
	4. Risk score models should be adapted for patients with RA by introducing a 1.5 multiplication factor. This multiplication factor should be used when the patient with RA meets two of the following three criteria: ▪ disease duration of more than 10 years ▪ RF or anti-CCP positivity ▪ presence of certain extra-articular manifestations	3–4	nein	C	nein	ja	327
	5. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio should be used when the SCORE model is used	3	nein	C	nein	ja	327
	6. Intervention should be carried out according to national guidelines	3	nein	C	nein	nein	327 / 328
	7. Statins, ACE-inhibitors and/or angiotensin-II blockers are preferred treatment options	2a–3	nein	C-D	nein	ja	328

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
(Forts.) EULAR 2009 CVR	8. The role of cyclo-oxygenase-2 inhibitors and most non-steroidal anti-inflammatory drugs in CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious about prescribing them, especially for patients with a documented CV disease or in the presence of CV risk factors	2a-3	nein	C	nein	ja	328
	9. Corticosteroids: use the lowest dose possible	3	nein	C	nein	ja	328
	10. Recommend smoking cessation	3	nein	C	nein	nein	328
RACGP 2009	Disease monitoring and comorbidities Recommendation 30 Patients with RA should be assessed and treated for cardiovascular risk factors such as smoking, obesity, physical inactivity, hypercholesterolaemia, hypertension and diabetes.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	30
	Good practice points Cardiovascular risk factors should be assessed at least three times per year.						30
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>ACE: angiotensin converting enzyme; AS: ankylosing spondylitis; CCP: cyclic citrullinated peptide; CV: kardiovaskulär; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; HDL: High Density Lipoprotein; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; RF: rheumatoid factor; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation</p>							

Tabelle 21: Monitoring

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Krankheitsaktivität							
CRA 2012 bio	General RA management strategies						
	3. RA care providers should monitor disease activity as frequently as every 1 to 3 months in patients with active RA.	I	ja	A	ja	n. z.	1566
	▪ Patients with well controlled disease and patients in remission can be monitored at longer intervals.	IV	nein	A	ja	n. z.	1566
DGRh 2011	Prinzipien der Therapie Dokumentation						
	Erfassen und dokumentieren Sie zur Beurteilung der Erkrankung regelmäßig die Krankheitsaktivität, z. B. mittels DAS28.	n. a.	fehlt	↑↑	ja	ja	22
EULAR 2013 bio	Therapy with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs						
	3. Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after treatment start or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted	2b	fehlt	9,5 (±1,0) ^d	fehlt	ja	495
NCCCC 2009	Monitoring rheumatoid arthritis Monitoring disease						
	Measure CRP and key components of disease activity (using a composite score such as DAS28) regularly in people with RA to inform decision-making about:	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	186
	▪ increasing treatment to control disease						
	▪ cautiously decreasing treatment when disease is controlled.						
	In people with recent-onset active RA, measure CRP and key components of disease activity (using a composite score such as DAS28) monthly until treatment has controlled the disease to a level previously agreed with the person with RA.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	186

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Monitoring (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Krankheitsaktivität							
RACGP 2009	Disease monitoring and comorbidities Good practice points Arthritis activity should be assessed at least three times per year. Treatment should be adjusted to keep the swollen and tender joint count, and the CRP levels, as low as possible. Patients should be monitored for potential toxicity and adverse events of medications. Frequency and type of monitoring will depend on the DMARD prescribed, but most require FBC (to monitor for marrow suppression) and LFTs (to look for raised transaminases as a sign of hepatotoxicity) approximately monthly. The RACGP Working Group recommends that GPs review Therapeutic Guidelines (www.tg.com.au) and the National Prescribing Service (www.nps.org.au) for detailed prescribing information, including ongoing monitoring requirements, toxicity and adverse effects. It is the opinion of the RACGP Working Group that GPs have an important role in ongoing monitoring of RA patients.					ja	30 30 30 31 32
SIGN 2011	Principles of management Treat-to-target strategies Patients with moderate to severe disease activity should: <ul style="list-style-type: none"> ▪ be assessed for disease activity using a standardised scoring system such as DAS/DAS28 ▪ be reviewed monthly until remission or a low disease activity score is achieved ▪ [...] 	1++	ja	B	fehlt	ja	6

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Monitoring (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Krankheitsaktivität							
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target (5) Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every 3–6 months) for patients in sustained low disease activity or remission.	Ib ^c	ja	D	nein	ja	633
Bildgebung zum Monitoring der strukturellen Veränderungen							
CRA 2012 bio	General RA management strategies 5. Radiographs of the hands and feet are recommended as frequently as every 6–12 months in patients with recent-onset disease. ▪ Radiographs can be performed at longer intervals in patients with established disease.	II	fehlt	B	nein	n. z.	1568
		IV	nein	B	nein	n. z.	1568
DGRh 2011	Prinzipien der Therapie Dokumentation Erfassen Sie zur Beurteilung der Erkrankung jährlich die radiologische Progression.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	22
EULAR 2013 imaging	Prognosis in RA: Predicting response to treatment Recommendation 6: Inflammation seen on imaging may be more predictive of a therapeutic response than clinical features of disease activity; imaging may be used to predict response to treatment	III-IV	nein	7,8 (6,7–8,8) ^d	fehlt	ja	5
EULAR 2013 imaging	Monitoring disease progression Recommendation 7: Given the improved detection of inflammation by MRI and ultrasound than by clinical examination, they may be useful in monitoring disease activity	III	nein	8,3 (7,4–9,1) ^d	fehlt	nein	5
	Recommendation 8: The periodic evaluation of joint damage, usually by radiographs of the hands and feet, should be considered. MRI (and possibly ultrasound) is more responsive to change in joint damage and can be used to monitor disease progression	III	nein	7,8 (6,8–8,9) ^d	fehlt	ja	6

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Monitoring (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Bildgebung zum Monitoring der strukturellen Veränderungen							
EULAR 2013 imaging	Monitoring disease progression Recommendation 9: Monitoring of functional instability of the cervical spine by lateral radiograph obtained in flexion and neutral should be performed in patients with clinical suspicion of cervical involvement. When the radiograph is positive or specific neurological symptoms and signs are present, MRI should be performed	III	nein	9,4 (8,9–9,8) ^d	fehlt	ja	6
EULAR 2013 imaging	Imaging in clinical remission Recommendation 10: MRI and ultrasound can detect inflammation that predicts subsequent joint damage, even when clinical remission is present and can be used to assess persistent inflammation	III	nein	8,8 (8,0–9,6) ^d	fehlt	ja	7
Verlaufskontrolle							
NCCCC 2009	Content and frequency of review Offer people with satisfactorily controlled established RA review appointments at a frequency and location suitable to their needs. In addition, make sure they: <ul style="list-style-type: none"> ▪ have access to additional visits for disease flares ▪ know when and how to get rapid access to specialist care, and ▪ have ongoing drug monitoring. 	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	189

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Monitoring (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Verlaufskontrolle							
(Forts.) NCCCC 2009	Offer people with RA an annual review to: <ul style="list-style-type: none"> ▪ assess disease activity and damage, and measure functional ability (using, for example Health Assessment Questionnaire [HAQ]) ▪ check for the development of comorbidities, such as hypertension, ischaemic heart disease, osteoporosis and depression ▪ assess symptoms that suggest complications, such as vasculitis and disease of the cervical spine, lung or eyes ▪ organise appropriate cross referral within the multidisciplinary team ▪ assess the need for referral for surgery (see section 8.3) ▪ assess the effect the disease is having on a person's life. 	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	189
<p>a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.</p> <p>b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.</p> <p>c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.</p> <p>d: SoR (inklusive Konfidenzintervall) statt GoR; SoR = „level of agreement“ für jede Empfehlung auf einer Skala von 0–10 (0: keine Zustimmung; 10: volle Zustimmung)</p> <p>e: für diese Empfehlung wurden in der Leitlinie 2 verschiedene LoE genannt (in Tabelle 1 wird der LoE mit IV angegeben)</p> <p>CRP: c-reactive protein; DAS: disease activity score; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; FBC: full blood count; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioners; HAQ: Health Assessment Questionnaire; LFT: liver function tests; LoE: Level of Evidence; MRI: magnetic resonance imaging; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinien; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; SoR: Strength of Recommendation</p>							

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Koordination der Versorgung							
DGRh 2012	Übergeordnete Empfehlungen						
	A) Rheumatologen sind die Spezialisten, die für die Versorgung von RA Patienten in erster Linie zuständig sein sollten.	n. a.	fehlt	9,8 (0,8) ^d	fehlt	ja	3
	B) Die Behandlung von RA Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird von Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden.	n. a.	fehlt	9,5 (1,0) ^d	fehlt	nein	4
	C) Die RA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die hohe direkte und indirekte Kosten zur Folge hat. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.	n. a.	fehlt	8,9 (2,4) ^d	fehlt	ja	4
EULAR 2013 bio	Overarching principles						
	Treatment of RA patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist	n. a.	fehlt	9,8 (±0,9) ^e	fehlt	nein	494
	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for RA patients	n. a.	fehlt	9,8 (±0,5) ^e	fehlt	ja	494
	RA incurs high individual, societal and medical costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist	n. a.	fehlt	9,6 (±0,6) ^e	fehlt	ja	494
T2T 2010	(10) The patient has to be appropriately informed about the treatment target and the strategy planned to reach this target under the supervision of the rheumatologist.	IV	nein	D	nein	nein	634
Überweisung Spezialisten / Facharzt							
NCCCC 2009	Referall for specialist services						
	Refer for specialist opinion any person with suspected persistent synovitis of undetermined cause. Refer urgently if any of the following apply:	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	31
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ the small joints of the hands or feet are affected ▪ more than one joint is affected ▪ there has been a delay of 3 months or longer between onset of symptoms and seeking medical advice. 						

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Überweisung Spezialisten / Facharzt							
NCCCC 2009	Referall for specialist services Do not avoid referring urgently any person with suspected persistent synovitis of undetermined cause whose blood tests show a normal acute-phase response or negative rheumatoid factor.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	31
NCCCC 2009	Timing and referral for surgery Offer to refer people with RA for an early specialist surgical opinion if any of the following do not respond to optimal non-surgical management: <ul style="list-style-type: none"> ▪ persistent pain due to joint damage or other identifiable soft tissue cause ▪ worsening joint function ▪ progressive deformity ▪ persistent localised synovitis. 	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194
	Offer to refer people with the following complications for a specialist surgical opinion before damage or deformity becomes irreversible: <ul style="list-style-type: none"> ▪ imminent or actual tendon rupture ▪ nerve compression (for example, carpal tunnel syndrome) ▪ stress fracture. 	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194
	When surgery is offered to people with RA, explain that the main ^a expected benefits are: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pain relief, ▪ improvement, or prevention of further deterioration, of joint function, and ▪ prevention of deformity. 	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194
	a: cosmetic improvements should not be the dominant concern Offer urgent combined medical and surgical management to people with RA who have suspected or proven septic arthritis (especially in a prosthetic joint)	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Überweisung Spezialisten / Facharzt							
NCCCC 2009	Timing and referral for surgery If a person with RA develops any symptoms or signs that suggest cervical myelopathy: ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ request an urgent MRI scan, and ▪ refer for a specialist surgical opinion. b: for example, paraesthesiae, weakness, unsteadiness, reduced power, extensor plantars Do not let concerns about the long-term durability of prosthetic joints influence decisions to offer joint replacements to younger people with RA.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194
		n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	194
Multidisziplinäre Behandlung / DMP							
DGRh 2011	Prinzipien der Therapie Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation Versorgen Sie Ihre Patienten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung.	n. a.	fehlt	↑	fehlt	ja	22
NCCCC 2009	The multidisciplinary team People with RA should have ongoing access to a multidisciplinary team. This should provide the opportunity for periodic assessments (see recommendations 36 and 37) of the effect of the disease on their lives (such as pain, fatigue, everyday activities, mobility, ability to work or take part in social or leisure activities, quality of life, mood, impact on sexual relationships) and help to manage the condition.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	76
	People with RA should have access to a named member of the multidisciplinary team (for example, the specialist nurse) who is responsible for coordinating their care.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	76

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Multidisziplinäre Behandlung / DMP							
NCCCC 2009	<p>The multidisciplinary team Physiotherapy</p> <p>People with RA should have access to specialist physiotherapy, with periodic review (see recommendations 36 and 37), to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ improve general fitness and encourage regular exercise ▪ learn exercises for enhancing joint flexibility, muscle strength and managing other functional impairments ▪ learn about the short-term pain relief provided by methods such as transcutaneous electrical nerve stimulators [TENS] and wax baths. 	1++, 1+	ja	n. a.	fehlt	ja	86
NCCCC 2009	<p>The multidisciplinary team Occupational therapy</p> <p>People with RA should have access to specialist occupational therapy, with periodic review (see recommendations 36 and 37), if they have:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ difficulties with any of their everyday activities, or ▪ problems with hand function. <p>Offer psychological interventions (for example, relaxation, stress management and cognitive coping skills^a) to help people with RA adjust to living with their condition. a: such as managing negative thinking</p>	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	95
NCCCC 2009	<p>The multidisciplinary team Podiatry</p> <p>All people with RA and foot problems should have access to a podiatrist for assessment and periodic review of their foot health needs (see recommendations 36 and 37).</p>	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	99

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Multidisziplinäre Behandlung / DMP							
RACGP 2009	Multidisciplinary care and care planning Recommendation 5 General practitioners should encourage and support a management approach that is based on individual patient need and involvement of a multidisciplinary team of health professionals.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	19
	Recommendation 6 General practitioners should aim to engage patients with RA in individualised care plans that include treatment goals and objective measures of disease.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	19
	Good practice points Each person with RA should be cared for by more than one health professional.						19
	GPs may utilise Enhanced Primary Care (EPC) items to facilitate access to appropriate services (www.health.gov.au/epc). Eligible services include, but are not limited to, those provided by occupational therapists, physiotherapists, hand therapists, nurses, podiatrists, psychologists, mental health workers, Aboriginal health workers, chiropractors and exercise physiologists.						19
	Consider referral to a consultant pharmacist for a Home Medicine Review (MBS Item 900).						19
	The RACGP Working Group supports the notion that the GP, rheumatologist and multidisciplinary team should aim to engage the patient in an individualised care plan, agreeing on treatment goals that include an objective measure of disease.						19
RACGP 2009	Disease monitoring and comorbidities Recommendation 29 General practitioners should be involved in monitoring disease progression, response to treatment and comorbidities in conjunction with the treating rheumatologist and other members of the multidisciplinary team.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	30

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Multidisziplinäre Behandlung / DMP							
SIGN 2011	The role of the multidisciplinary team All patients should have access to a range of professionals, including general practitioner, rheumatologist, nurse specialist, physiotherapist, occupational therapist, dietitian, podiatrist, pharmacist, and social worker.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	ja	13
Pflegerisches Management der RA							
EULAR 2011	1. Patients should have access to a nurse for education to improve knowledge of CIA and its management throughout the course of their disease	1B	ja	9,9 (±0,2) ^e	fehlt	ja	2
	2. Patients should have access to nurse consultations in order to experience improved communication, continuity and satisfaction with care	1B	ja	9,1 (±0,6) ^e	fehlt	ja	2
	3. Patients should have access to nurse-led telephone services to enhance continuity of care and to provide ongoing support	3	nein	9,2 (±0,8) ^e	fehlt	ja	2/3
	4. Nurses should participate in comprehensive disease management to control disease activity, to reduce symptoms and to improve patient-preferred outcomes	1A	ja	9,4 (±0,8) ^e	fehlt	ja	3
	5. Nurses should identify, assess and address psychosocial issues to minimise the chance of patients anxiety and depression	3	nein	9,4 (±0,7) ^e	fehlt	ja	3
	6. Nurses should promote self-management skills in order that patients might achieve a greater sense of control, self-efficacy and empowerment	3	nein	9,7 (±0,5) ^e	fehlt	ja	3
	7. Nurses should provide care that is based on protocols and guidelines according to national and local contexts	3	nein	8,4 (±1,0) ^e	fehlt	ja	3
	8. Nurses should have access to and undertake continuous education in order to improve and maintain knowledge and skills	3	nein	9,7 (±0,5) ^e	fehlt	ja	4
	9. Nurses should be encouraged to undertake extended roles after specialised training and according to national regulations	3	nein	9,5 (±0,8) ^e	fehlt	ja	4
	10. Nurses should carry out interventions and monitoring as part of comprehensive disease management in order to achieve cost savings	1B	ja	8,8 (±1,3) ^e	fehlt	ja	4

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Kooperation der Versorgungssektoren (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.

b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.

c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.

d: GdZ (\pm SD) statt GoR; GdZ = „mittlerer Grad der Zustimmung“ für jede Empfehlung von 1 bis 10 (1: sehr niedrige Zustimmung; 10: sehr hohe Zustimmung)

e: SoR (inklusive Konfidenzintervall) statt GoR; SoR = „level of agreement“ für jede Empfehlung auf einer Skala von 0–10 (0: keine Zustimmung; 10: volle Zustimmung)

CIA: Chronic inflammatory Arthritis; DMP: Disease-Management-Programme; EPC: Enhanced Primary Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioners; LoE: Level of Evidence; MBS: Medicare Benefits Schedule; MRI: magnetic resonance imaging; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis; RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; SoR: Strength of Recommendation; TENS: transcutaneous electrical nerve stimulators;

Tabelle 23: Schulungen der Versicherten

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Patientenaufklärung und Schulung							
DGRh 2011	Patienteninformation / Patientenschulung						
	Verwenden Sie, wann immer möglich, in erklärenden Gesprächen mit Ihren Patienten absolute Risikomaße (z. B. number needed to treat).	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	51
	Bieten Sie Ihren Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an.	n. a.	fehlt	<input checked="" type="checkbox"/>	nein	n. z.	52
EULAR 2014	Overarching principles						
	1. Patient education is a planned interactive learning process designed to support and enable people to manage their life with inflammatory arthritis and optimise their health and well-being	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	3
	2. Communication and shared decision making between people with inflammatory arthritis and their healthcare professionals are essential for effective patient education	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	nein	3
EULAR 2014	Recommendations						
	1. Patient education should be provided for people with inflammatory arthritis as an integral part of standard care in order to increase patient involvement in disease management and health promotion	1A–2B	ja	A–C	ja	ja	3
	2. All people with inflammatory arthritis should have access to and be offered patient education throughout the course of their disease including as a minimum; at diagnosis, at pharmacological treatment change and when required by the patient's physical or psychological condition	3–4	nein	C-D	nein	ja	3
	3. The content and delivery of patient education should be individually tailored and needs-based for people with inflammatory arthritis	1B	ja	A	ja	ja	3
	4. Patient education in inflammatory arthritis should include individual and/or group sessions, which can be provided through face-to-face or online interactions, and supplemented by phone calls, written or multimedia material	1A–B	ja	A	ja	ja	3

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Schulungen der Versicherten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Patientenaufklärung und Schulung							
(Forts.) EULAR 2014	Recommendations						
	5. Patient education programmes in inflammatory arthritis should have a theoretical framework and be evidence-based, such as self-management, cognitive behavioural therapy or stress management	1A–B	ja	A	ja	ja	3
	6. The effectiveness of patient education in inflammatory arthritis should be evaluated and outcomes used must reflect the objectives of the patient education programme	4	nein	D	nein	ja	3
	7. Patient education in inflammatory arthritis should be delivered by competent health professionals and/or by trained patients, if appropriate, in a multidisciplinary team	3	nein	C	nein	ja	3
	8. Providers of patient education in inflammatory arthritis should have access to and undertake specific training in order to obtain and maintain knowledge and skills	3–4	nein	C-D	nein	ja	3
NCCCC 2009	Communication and education Patient perceptions and beliefs Explain the risks and benefits of treatment options to people with RA in ways that can be easily understood. Throughout the course of their disease, offer them the opportunity to talk about and agree all aspects of their care, and respect the decisions they make.	n. a.	fehlt	n. a.	fehlt	ja	61
NCCCC 2009	Patient education Offer verbal and written information to people with RA to: ▪ improve their understanding of the condition and its management, and ▪ counter any misconceptions they may have.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	69
	People with RA who wish to know more about their disease and its management should be offered the opportunity to take part in existing educational activities, including selfmanagement programmes.	n. z.	fehlt	n. a.	fehlt	n. z.	69

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Schulungen der Versicherten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie Ia/Ib ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur ^c	Seite
Patientenaufklärung und Schulung							
RACGP 2009	Patient information and education Recommendation 7 General practitioners should provide ongoing, tailored information to support patient understanding of their disease, treatment options, possible outcomes and their role in self-management.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	19
	Recommendation 8 General practitioners should encourage patients to seek appropriate information from relevant support agencies and encourage their participation in appropriate formal education opportunities according to their individual needs.	n. a.	fehlt	B	nein	n. z.	19
	Good practice points Joint protection, energy conservation and problem solving skills training should be taught early in the disease course.						20
	GPs can access medication information for patients from the Australian Rheumatology Association's website (www.rheumatology.org.au or www.rheumatology.org.au/community/PatientMedicineInformation.asp#medicine) or refer patients to the site.						20
	Referral to Arthritis Australia is recommended for general disease and treatment information, as well as support services (www.arthritisaustralia.com.au).						20
	Lifestyle advice should be given to all RA patients to encourage smoking cessation, dietary modification, weight control and exercise.						20
T2T 2010	Treating rheumatoid arthritis to target (10) The patient has to be appropriately informed about the treatment target and the strategy planned to reach this target under the supervision of the rheumatologist.	IV	nein	D	nein	nein	634

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Schulungen der Versicherten (Fortsetzung)

a: Für Erläuterungen des LoE und GoR siehe Kapitel A9. Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE beziehungsweise der GoR nicht angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zwar LoE beziehungsweise GoR vorhanden waren, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnten.

b: Ein „fehlt“ wird angegeben, wenn zu der Empfehlung kein LoE oder GoR angegeben war („n. a.“), der LoE oder GoR einer Empfehlung nicht direkt und eindeutig zugeordnet werden konnte („n. z.“) oder es unklar war, ob der angegebene LoE oder GoR der jeweiligen Kategorie entspricht. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel A8 und A9.

c: Ein „ja“ bedeutet, dass die Literatur der jeweiligen Empfehlung eindeutig und direkt zugeordnet werden konnte. Ein „nein“ bedeutet, dass keine Literaturverknüpfung vorlag. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar Literatur im Hintergrundtext vorlag, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden konnte.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GoR: Grade of Recommendation; GP: general practitioners; LoE: Level of Evidence; n. a.: nicht angegeben; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; n. z.: nicht zuordenbar; RA: rheumatoid arthritis