

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

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag: V14-02
Version: 1.0
Stand: 06.05.2015

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans	2
2.1.1 Krankheitsbild / Zielpopulation.....	2
2.1.2 Leitlinien	2
2.2 Anmerkungen zum Kapitel 2 „Ziel der Untersuchung“	2
2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“ des Berichtsplans.....	2
2.3.1 Einschlusskriterium E1: „Population“	2
2.3.2 Einschlusskriterium E5: „Publikationssprache“	3
2.3.3 Informationsbeschaffung: Recherche in bibliografischen Datenbanken.....	3
2.3.4 Informationsbeschaffung: Leitlinien	4
2.3.5 AGREE-II-Bewertung.....	4
2.3.6 Methoden für die Synthese der Empfehlungen	4
2.4 Literaturverzeichnis.....	6
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	7
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	7
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
EULAR	European League Against Rheumatism
DMP	Disease-Management-Programm
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 16.01.2015 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 09.01.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.02.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

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

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

2.1.1 Krankheitsbild / Zielpopulation

Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2010

In mehreren Stellungnahmen wurde auf die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahr 2010 hingewiesen [1].

Im vorläufigen Berichtsplan gab es bereits einen Verweis auf dieses Zitat. Die Klassifikationskriterien von 2010 wurden nun im Berichtsplan ausführlicher beschrieben.

Abgrenzung der juvenilen zur rheumatoiden Arthritis

2 Stellungnahmen thematisieren die Abgrenzung des Krankheitsbildes der rheumatoiden Arthritis (RA) zur juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA).

Die Abgrenzung der RA zur JIA im Kapitel 1 „Hintergrund“ des Berichtsplans wurde präzisiert.

2.1.2 Leitlinien

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass in der Regel systematischen Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der höchste LoE zugewiesen wird.

Der entsprechende Text im Berichtsplan wurde angepasst.

2.2 Anmerkungen zum Kapitel 2 „Ziel der Untersuchung“

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im Abschnitt „Ziel der Untersuchung“ nur das Krankheitsbild der RA genannt wird.

In den Bericht sollen nur Leitlinien eingeschlossen werden, die spezifisch für die RA entwickelt wurden.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“ des Berichtsplans

2.3.1 Einschlusskriterium E1: „Population“

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Nomenklatur im Abschnitt 4.1.1 „Population“ nicht einheitlich verwendet worden sei.

Im Abschnitt 4.1.1 des Berichtsplans wurde die verwendete Nomenklatur angepasst.

Zwei Stellungnehmende thematisieren auch für den Abschnitt 4.1.1 die Abgrenzung des Krankheitsbildes der RA zur JIA.

Im Abschnitt 4.1.1 „Population“, im Abschnitt 4.1.2 „Versorgungsaspekte“ und im Abschnitt 4.1.7 „Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss“ wurde klargestellt, dass für diesen Bericht nur Leitlinien eingeschlossen werden, die spezifisch für die rheumatoide Arthritis entwickelt wurden.

2.3.2 Einschlusskriterium E5: „Publikationssprache“

2 Stellungnehmende merkten an, dass aufgrund des Einschlusskriteriums E5 „Publikationssprache“ Leitlinien, die nicht auf Deutsch oder Englisch publiziert werden, nicht berücksichtigt würden.

Bei der Beschränkung auf die deutsche und englische Sprache handelt es sich um einen forschungspragmatischen Ansatz, der auch bei der Erstellung u. a. von systematischen Übersichten und HTAs (Health Technology Assessments) angewendet wird. Die Sprache definiert des Weiteren nicht notwendigerweise das Land, da zahlreiche Leitlinienersteller aus nicht deutsch- oder englischsprachigen Ländern ihre Leitlinien auf Englisch publizieren. Es ist daher davon auszugehen, dass über die beiden Sprachen Deutsch und Englisch der größte Teil der für den Bericht relevanten Leitlinien identifiziert wird.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3.3 Informationsbeschaffung: Recherche in bibliografischen Datenbanken

In einer Stellungnahme wurde nachgefragt, warum keine Leitlinienrecherche in bibliografischen Datenbanken erfolge.

Leitlinien werden in der Regel von der leitlinienerstellenden Organisation auf ihrer jeweiligen Internetseite veröffentlicht. Darüber hinaus können viele Leitlinien über spezifische Leitliniendatenbanken identifiziert werden. Sie werden jedoch nicht immer in Zeitschriften veröffentlicht und können daher nicht immer über eine Suche in bibliografischen Datenbanken identifiziert werden.

In einer Analyse der Rechercheergebnisse aus den IQWiG-Berichten V09-02, V09-03, V09-04 und V09-05 konnte gezeigt werden, dass über eine Recherche in bibliografischen Datenbanken in Ergänzung zur Suche in Leitliniendatenbanken, bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern keine wesentlichen zusätzlichen Leitlinien identifiziert werden können [2].

Aus diesem Grund erfolgt für diesen Bericht eine systematische Recherche nach Leitlinien ausschließlich in Internetquellen, d. h. in Leitliniendatenbanken, bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3.4 Informationsbeschaffung: Leitlinien

2 Stellungnehmende nannten Leitlinien, die aus ihrer Sicht bei der Erstellung der Leitliniensynopse berücksichtigt werden sollten.

Bei der Erstellung des Vorberichts wird geprüft, inwieweit es sich hierbei um relevante Leitlinien handelt.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3.5 AGREE-II-Bewertung

Ein Stellungnehmender merkte an, das es nur schwer nachzuvollziehen sei, wie die standardisierten Domänenwerte bei der Bewertung der Leitlinien mit dem AGREE-II-Instrument berechnet werden.

Im Berichtsplan ist die Formel für die Berechnung der Domänenwerte dargestellt. Ebenso ist im Berichtsplan die Internetadresse angegeben, unter der das Instrument und weitere Informationen aufgerufen werden können.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3.6 Methoden für die Synthese der Empfehlungen

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Relevanz von Empfehlungen nicht allein auf Basis eines hohen Evidenzlevels festgestellt werden sollte.

Für die Feststellung der DMP-Relevanz wird gemäß der in Abschnitt 4.4 „Methoden für die Synthese der Empfehlungen“ des Berichtsplans beschriebenen Vorgehensweise der von den Leitlinienautoren vergebene Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation [GoR]) herangezogen. Neben der Qualität der vorhandenen Evidenz wird der GoR einer Empfehlung durch weitere Aspekte beeinflusst. So erfolgt eine Abwägung zwischen gewünschten und unerwünschten Effekten einer Maßnahme. Ebenso spielen die Kosten einer Maßnahme sowie die Normen und Werte der Patienten, Leitlinienanwender und Leitlinienersteller bei der Festlegung des GoR eine Rolle [3]. Auf den Level of Evidence (LoE) wird zur Feststellung der Relevanz von Empfehlungen nur dann zurückgegriffen, wenn von den Leitlinienautoren ein LoE, aber kein GoR angegeben wird.

Ein Stellungnehmender merkte zudem an, dass unklar bliebe, was unter relevanten Empfehlungen zu verstehen sei.

Für die Leitliniensynopse werden grundsätzlich alle Empfehlungen aus den eingeschlossenen Leitlinien extrahiert und bei der Synthese der Empfehlungen berücksichtigt. Inhaltlich konsistente und mehrheitlich ($> 50\%$) mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE versehene Empfehlungen zu einem Themenaspekt werden dann 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.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.4 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Siering U, Rüther A. Erfahrungen mit Leitliniensynopsen am Beispiel der Synopsen für Disease-Management-Programme (DMP). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014; 108(10): 560-568.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336(7652): 1049-1051.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.	Edelmann, Edmund	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
	Kekow, Jörn	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.	Krüger, Klaus	nein	ja	ja	nein	ja	nein
	Schneider, Matthias	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Rheuma- Liga Bundes- verband e. V.	Clausen, Jürgen	ja	nein	nein	nein	ja	nein
	Faubel, Ursula	ja	nein	nein	nein	ja	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Bartmus, Thomas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Imhoff, Heidi	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Krobot, Karl J.	ja	nein	ja	nein	nein	ja

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 Einrichtung¹, 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 Einrichtung¹, 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?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh)	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	A 5
A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.....	A 8
A.1.4 – MSD Sharp & Dohme GmbH.....	A 16

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh)

Autoren:

- Edelmann, Edmund
- Kekow, Jörn

Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh) für die

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Rheumatoide Arthritis (V14-02, Version 1.0, Stand 09.01.2015)

Für die Ausarbeitung und Umsetzung eines evtl. künftigen DMP rheumatoide Arthritis sind aus unserer Sicht 2 Punkte essentiell, die durch die Vorgaben des Berichtsplanes keine ausreichende Berücksichtigung finden:

1. Nicht nur in Deutschland, sondern weltweit orientieren sich internistische Rheumatologen an den ACR/EULAR Klassifikationskriterien des Jahres 2010 und nicht mehr an den Klassifikationskriterien des Jahres 1988 (Aletaha et al., 2010).
Die Klassifikationskriterien wurden im Jahre 2010 v.a. deswegen modifiziert, weil sie sich als ungeeignet erwiesen, Frühformen der rheumatoiden Arthritis zu erfassen. Dabei ist zu bedenken, dass die ACR/EULAR Klassifikationskriterien des Jahres 2010 nicht den Anspruch haben, Diagnosekriterien zu sein, sondern zur Definition homogener Kollektive für wissenschaftliche Untersuchungen vorgesehen sind.
Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis zum einen auf der Basis der neuen Klassifikationskriterien, zum anderen auf der Anamnese, der hier in Frage kommenden Differentialdiagnosen, der bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Röntgen-Diagnostik der Hände und Vorfüße und zusehends häufiger eingesetzt, der Kernspintomographie der dominanten (am stärksten schmerzhaft und von Gelenkschwellungen betroffenen) Hand und der Laborchemie (CRP,RF,anti-CCP oder anti-MCV, ANA etc.). Mit den einzelnen Kriterien der 2010er Klassifikation und der ergänzenden Anamnese, der umfassenden körperlichen Untersuchung, den genannten bildgebenden Verfahren einschließlich der spezifischen immunologischen (Differential-) Labordiagnostik kann auch in Abgrenzung anderer entzündlichen Rheumaformen heute die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis hinreichend sicher gestellt werden.
Für den Erfolg eines DMP ist es essentiell, die geeigneten Diagnosekriterien vorzugeben. Mit den Klassifikationskriterien des Jahres 1988 würde eine Vielzahl von Früharthritis-Patienten nicht in ein DMP eingeschlossen werden. Eine zentrale Zielstellung eines DMP rheumatoide Arthritis, die frühe Diagnostik und Therapie der rheumatoiden Arthritis, könnte damit nicht erreicht werden. Im Gegenteil, eine Verschlechterung des Status quo ist zu befürchten.
2. Eine nach den im Berichtsplan aufgestellten Kriterien für ein DMP geeignete Leitlinie ist die umfassende S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) für die „Frühe Rheumatoide Arthritis“. Sie berücksichtigt aber nicht alle Teilaspekte der Versorgung wie die S1-Leitlinie „Management der rheumatoiden Arthritis“ (Krüger 2012). Diese Leitlinie beinhaltet weder Empfehlungen für die Diagnostik, noch für die Rehabilitation oder die Patientenschulung. Der zentrale Fokus liegt auf der sequentiellen Arzneimitteltherapie der rheumatoiden Arthritis. Für ein künftiges DMP hat diese Leitlinie, bzw. kurzfristige Überarbeitungen der Leitlinie bei neuen Therapiemöglichkeiten, eine zentrale für die Arzneimitteltherapie strukturierende Funktion.
Eine zeitnahe Modifikation der S3-Leitlinie kann nicht geleistet werden. Während sich die S3-Leitlinie an alle Fachgruppen für die Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis

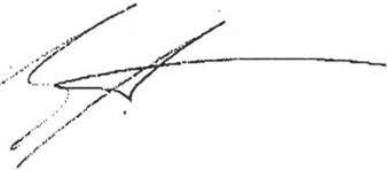
wendet, ist die S1-Leitlinie vorrangig als konsentrierte Behandlungsvorgabe für internistische Rheumatologen konzipiert. Von dieser Fachgruppe wird international die medikamentöse Behandlung einer rheumatoiden Arthritis eingeleitet und in der Langzeitbehandlung modifiziert. Eine zeitnahe Modifikation einer diesbezüglichen Leitlinie ist gerade in der Rheumatologie vorrangig erforderlich. Zahlreiche neue Präparate (u.a. die Biosimilars) werden noch in diesem und in den nächsten Jahren auf den Markt kommen und die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der RA erweitern.

In der täglichen Versorgung im GKV-System wurde im Arzneimittelvertrag nach §84 SGB V zwischen der Techniker Krankenkasse und dem BDRh die S1-Leitlinie als Vorgabe für das Verordnungsverhalten gewählt. Der Vertrag wurde vom Bundesversicherungsamt geprüft und nicht beanstandet.

Für die fachliche Qualität der S1-Leitlinie Management der rheumatoiden Arthritis spricht u.a., dass die Inhalte der Therapieempfehlung mit denen der EULAR zum Management der rheumatoiden Arthritis weitgehend deckungsgleich sind.

für den BDRh

Dr. med. Edmund Edelmann
Prof. Dr. med. Jörn Kekow
12.02.2015



Literaturangaben

Aletaha D et al, 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, Arthritis Rheum 62: 2569-2581 (2010)

Krüger K et al. für die Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus.

http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1_medikamentoeser_therapie_ra.pdf (2012)

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

Autoren:

- Krüger, Klaus
- Schneider, Matthias

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum vorläufigen Berichtsplan zur systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Rheumatoide Arthritis

Bezug: Vorläufiger Berichtsplan DMP Rheumatoide Arthritis V14-02 Version 1.0

1 Hintergrund – Betreffendes Krankheitsbild

Die Rheumatoide Arthritis (RA) kann sich nicht in jedem Lebensalter manifestieren, und die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist keine besondere Form der RA. Es handelt sich vielmehr um zwei verschiedene Krankheitsbilder. Dies lässt sich sowohl über die unterschiedliche Klassifikation als auch über die sehr verschiedene Prognose belegen. (Die JIA wird in sieben Untergruppen unterteilt, von denen nur eine (juvenile Polyarthritis, Rheumafaktor-positiv - ICD 10: M08.0) im Erwachsenenalter in eine RA übergeht.)

Die Transition von JIA Patienten in das Erwachsenenalter könnte jedoch ein besonderer Aspekt für das geplante DMP sein, hierzu gibt es auch eine gemeinsame Arbeitsgruppe der pädiatrischen und Erwachsenenrheumatologen.

Die 2010 Klassifikationskriterien der RA haben die 1987 Kriterien zur Klassifikation abgelöst. Von daher ist es besser die 2010er Kriterien dazustellen, welche vor allem eine deutlich frühere Diagnosestellung ermöglichen.

- Leitlinien

Den höchsten LoE haben systematische Reviews von randomisierten klinischen Studien.

2 Ziel der Untersuchung

Hier wird nur von einem DMP RA gesprochen, das per definitionem die JIA nicht einschließen würde. Ist das gewollt? (siehe auch 4.1.1)

3 Projektbearbeitung 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Es bleibt im Text weitgehend unklar, was „relevante Empfehlungen“ sind. Diese Begrifflichkeit sollte konkretisiert werden, da sie elementar für den Prozess ist.

4 Methoden

4.1.1 Population

Es gibt eine Klassifikation für die RA, eine einheitliche Definition gibt es nicht. Es empfiehlt sich daher bei der korrekten Nomenklatur zu bleiben.

4.3.1 AGREE-II-Bewertung

Für den sich nicht vollkommen in der Materie befindlichen Leser ist nur schwer nachzuvollziehen, wie der standardisierte Domänenwert genau berechnet wird. Dieser Wert ist essentiell für die abschließende Beurteilung der jeweiligen Leitlinie. Es wäre hilfreich, wenn hier eine kurze Beispieldarstellung erfolgen (analog dem User's Manual in der Publikation des AGREE-II-Instruments) und damit bessere Transparenz geschaffen würde.

4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen

Hier geht es erneut um Definitionen (s.o.).

„Empfehlungen, die für ein DMP RA relevant sind, werden besonders gekennzeichnet.“ Hier bleibt unklar, wer wie festlegt, was relevant ist. Dies aber für eine Extraktion besonders wichtig.

„Keine DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn für die Mehrheit (> 50 %) der Empfehlungen ein GoR oder alternativ ein LoE angegeben ist, aber kein hoher GoR oder alternativ LoE vergeben wurde.“ Dieses Vorgehen führt dazu, dass essentielle Therapieverfahren wie Physikalische Therapie oder Ergotherapie keine DMP-Relevanz bekommen, weil Studien vom Design RCT kaum durchführbar sind. Ist das beabsichtigt?

A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

- Clausen, Jürgen
- Faubel, Ursula



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga zum Vorläufigen Berichtsplan zur Systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Rheumatoide Arthritis

I. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Zu 1 Hintergrund – Betreffendes Krankheitsbild

a) Abgrenzung juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und rheumatoide Arthritis (RA)

Die Aussage, dass es sich bei der juvenilen idiopathischen Arthritis um eine besondere Form der rheumatoiden Arthritis handelt, entspricht nicht den wissenschaftlichen Erkenntnissen. Es handelt sich bei der JIA um einen Oberbegriff für unterschiedliche Verläufe rheumatischer Erkrankungen, die im Kindesalter auftreten [13,16]. Es werden sieben Erkrankungsformen mit weiteren Untergruppen unterschieden [10,11,14].

Sowohl Krankheitsausprägung, Krankheitsverlauf, Organbeteiligungen und Versorgungsanforderungen unterscheiden sich bei den unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen wesentlich [10,13]. Diesem Umstand ist es auch geschuldet, dass in Deutschland und anderen Ländern eigene, von der rheumatoiden Arthritis abgegrenzte Richtlinien für die JIA existieren [4,6,7,12,15]. Die rheumatoide Arthritis ist somit von den rheumatischen Erkrankungen des Kindesalters klar abzugrenzen.

b) Klassifikationskriterien nach ACR

Die Klassifikationskriterien der ACR aus 1988 werden zitiert. Auf die inzwischen gültigen Kriterien von 2010 wird nur hingewiesen. Die aktuellen Kriterien [1] sollten aber grundsätzlich als Grundlage der Leitlinienrecherche dienen. Die Nutzung der



alten Kriterien sollte nur bei früheren Leitlinien akzeptiert werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da laut Abschnitt 4.1.5 nur Leitlinien einbezogen werden sollen, die nach Januar 2009 veröffentlicht worden sind.

Zu 4 Methoden

a) zu 4.1.1 Population

Die Population muss auf jeden Fall auf Erwachsene mit rheumatoider Arthritis beschränkt werden. Kinder und Jugendliche mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis benötigen eine vollkommen andere Versorgung, die auch durch andere Leistungserbringer (Pädiater mit Zusatzbezeichnung Kinderrheumatologie, spezialisierte Kinderkliniken) erbracht wird [3,4,13,15]. Eine Vermischung beider Erkrankungen würde im Hinblick auf eine Versorgung im Rahmen eines Disease-Management-Programms (DMP) zu unhaltbaren Ergebnissen führen.

b) zu 4.1.2 Versorgungsaspekte

Leitlinien für die juvenile idiopathische Arthritis dürfen nicht in die Recherche mit einbezogen werden.

c) zu 4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

E 1: Leitlinien für die juvenile idiopathische Arthritis dürfen nicht in die Recherche mit einbezogen werden.

E 5: Es ist unklar, warum die Publikationssprache auf Deutsch und Englisch beschränkt wird und Leitlinien in anderen Sprachen nicht berücksichtigt werden, soweit Kriterium E3 erfüllt ist. So wurden bei früheren Leitlinienrecherchen zumindest auch Leitlinien in französischer Sprache akzeptiert.

d) zu 4.2.1 Leitlinienrecherche

Es bleibt unklar, warum die Leitlinienrecherche auf die Internetrecherche bei Leitliniendatenbanken und Leitlinienanbietern beschränkt wird und nicht wie bei früheren Leitlinienrecherchen eine Recherche in bibliographischen Datenbanken (EMBASE, MEDLINE) erfolgen soll.



e) zu 4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen

Bei der Feststellung der Relevanz von Empfehlungen aus den Leitlinien für ein DMP RA sollen nach dem Vorbericht alleine solche Empfehlungen Eingang finden, bei denen entweder der Grad der Empfehlung und / oder der Level der Evidenz als hoch klassifiziert worden sind. Dies ist aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga nicht akzeptabel, da für Interventionen außerhalb des Arzneimittelbereichs nur in seltenen Fällen Studien der Level Ia oder Ib existieren. Die entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien sind in der Regel auf einem schwächeren Evidenzlevel bzw. auf der Basis eines Expertenkonsenses ausgesprochen. Trotzdem sind Krankengymnastik, Ergotherapie und Bewegungstherapie elementar für die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs und die Krankheitsbewältigung gerade bei schweren Verläufen der Erkrankung [2,5,8,9,17]. Eine Vernachlässigung dieser Empfehlungen für das DMP RA würde dazu führen, dass wesentliche, im Antrag für ein DMP benannte Versorgungsdefizite, nicht behoben werden könnten.

II. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Bei den folgenden Unterlagen handelt es sich um anerkannte Richtlinien und Empfehlungen zur Behandlung der RA und frühen RA, die unbedingt bei der Erstellung des DMP RA berücksichtigt werden sollten.

Interdisziplinäre Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
3. Auflage 2011
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fr%C3%BChe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf

Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
2012
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentoes_therapie_ra.pdf

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Smolen et al. 2013
<http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrhumdis-2013-204573.short?rss=1&mp%3bsource=mfr>



EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases

Duru et al 2013

<http://ard.bmj.com/content/early/2013/07/18/annrheumdis-2013-203249.abstract?papetoc>

EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis

Colebatch et al 2013

<http://ard.bmj.com/content/early/2013/03/20/annrheumdis-2012-203158.abstract?papetoc>

Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis

The Royal Australian College of General Practitioners

2009

http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf

Quality standard for rheumatoid arthritis

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

2013

<https://www.nice.org.uk/guidance/qs33>

Clinical Practice Guidelines - Rheumatoid Arthritis

The American College of Rheumatology

2012

https://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/Singh_ACR_RA_GL_May_2012_AC-R.pdf

Management of early rheumatoid arthritis

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

2011

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>

Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force

2010

<http://www.t2t-ra.com/about-t2t>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015099/pdf/ard-69-4-0631.pdf>

Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis

2014

http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/nws/News/2014/sfr-20140715-085109-916/src/nws_fullText/fr/RecommendationsRA_JBS.pdf



Referenzliste

1. D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, III, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawski-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe, and G. Hawker (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62(9), pp. 2569-2581.
2. I. Arnold and T. Guttke (2012) [Physical therapy as part of a complex orthopedic rheumatology approach. Physiotherapy, cryotherapy, extracorporeal shockwave lithotripsy, local intra-articular joint injections]. *Orthopade* 41(7), pp. 520-525.
3. M. W. Beresford, A. G. Cleary, H. E. Foster, E. Hutchinson, E. M. Baidam, and K. Davies (2010) Comment on: Developing standards of care for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.(Oxford)* 49(11), pp. 2227-2229.
4. T. Beukelman, N. M. Patkar, K. G. Saag, S. Tolleson-Rinehart, R. Q. Cron, E. M. DeWitt, N. T. Ilowite, Y. Kimura, R. M. Laxer, D. J. Lovell, A. Martini, C. E. Rabinovich, and N. Ruperto (2011) 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 (Hoboken.)* 63(4), pp. 465-482.
5. P. Carli, C. Landais, M. Aletti, J. M. Cournac, E. Poisnel, and J. F. Paris (2009) [Current treatment of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Interne* 30(12), pp. 1067-1079.
6. K. Davies, G. Cleary, H. Foster, E. Hutchinson, and E. Baidam (2010) BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.(Oxford)* 49(7), pp. 1406-1408.
7. G. Dueckers, N. Guellac, M. Arbogast, G. Dannecker, I. Foeldvari, M. Frosch, G. Ganser, A. Heiligenhaus, G. Horneff, A. Illhardt, I. Kopp, R. Krauspe, B. Markus, H. Michels, M. Schneider, W. Singendonk, H. Sitter, M. Spamer, N. Wagner, and T. Niehues (2012) Evidence and consensus based GKJR



- guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin.Immunol.* 142(2), pp. 176-193.
8. J. M. Engel (2012) [Physiotherapy and ergotherapy are indispensable. Concrete prescription of remedies - without recourse]. *Z Rheumatol.* 71(5), pp. 369-380.
 9. S. Mariacher-Gehler, A. Wyss-Nather, and A. G. Aeschlimann (2001) [Physiotherapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis]. *Ther.Umsch.* 58(8), pp. 503-508.
 10. A. Martini and D. J. Lovell (2010) Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann.Rheum.Dis.* 69(7), pp. 1260-1263.
 11. K. Minden and M. Niewerth (2008) [Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification]. *Z Rheumatol.* 67(2), pp. 100, 102-100, 110.
 12. Munro, J., Brun, S., Rawlin, M., Webster, P., Grimmer-Somers, K., Jasper, A., Rada, J., Haesler, E., Allen, R., Akikusa, J. D., Boros, C., Piper, S., Adib, N., Murray, K. J., and Chaitow, J. (2009) Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practicioners, South Melbourne (Australia)
 13. E. J. Oberle, J. G. Harris, and J. W. Verbsky (2014) Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin.Epidemiol.* 6, pp. 379-393.
 14. R. E. Petty, T. R. Southwood, P. Manners, J. Baum, D. N. Glass, J. Goldenberg, X. He, J. Maldonado-Cocco, J. Orozco-Alcala, A. M. Prieur, M. E. Suarez-Almazor, and P. Woo (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 31(2), pp. 390-392.
 15. S. Ringold, P. F. Weiss, T. Beukelman, E. M. DeWitt, N. T. Ilowite, Y. Kimura, R. M. Laxer, D. J. Lovell, P. A. Nigrovic, A. B. Robinson, and R. K. Vehe (2013) 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.* 65(10), pp. 2499-2512.
 16. S. Ringold, P. F. Weiss, R. A. Colbert, E. M. DeWitt, T. Lee, K. Onel, S. Prahalad, R. Schneider, S. Shenoi, R. K. Vehe, and Y. Kimura (2014) Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken.)* 66(7), pp. 1063-1072.

17. J. Strunk, U. Lange, and U. Muller-Ladner (2005) [Rheumatoid arthritis].
Dtsch.Med Wochenschr 130(30), pp. 1761-1768.

A.1.4 – MSD Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

- Bartmus, Thomas
- Imhoff, Heidi
- Krobot, Karl



MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 12 02 · 85530 Haar
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen
Berichtsplan V14-02
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

12. Februar 2015

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan für das DMP RA
Auftragsnummer: V14-02**

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

Wir danken für die Gelegenheit zur Kommentierung.

In drei Bereichen sehen wir Verbesserungsmöglichkeiten.

1. Neue Klassifikation der Rheumatoiden Arthritis

Es ist geplant, zur Abgrenzung der Rheumatoiden Arthritis (RA) Klassifikationskriterien der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft aus dem Jahre 1987 heranzuziehen.

Hierzu merken wir an, dass im Jahre 2010 neue Kriterien mit dem Ziel entwickelt wurden, frühe Formen der Rheumatoiden Arthritis klassifizieren zu können, um durch frühe Behandlung einen bestmöglichen Krankheitsverlauf zu erzielen:

„This new classification system redefines the current paradigm of RA by focusing on features at earlier stages of disease, rather than defining the disease by its late-stage features. This will refocus attention on the important need for earlier diagnosis and institution of effective disease-suppressing therapy to prevent or minimize the occurrence of the undesirable sequelae that currently comprise the paradigm underlying the disease construct „rheumatoid arthritis.“ (Aletaha et al. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2569).

Daher bitten wir, im Berichtsplan die neuen, dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechenden Klassifikationskriterien als Bezugspunkt heranzuziehen.

2. Publikationssprache Französisch

Im Gegensatz zu älteren Verfahren wird im vorliegenden Berichtsplan Französisch als Publikationssprache ausgeschlossen. Der Hintergrund für diese Änderung ist für uns nicht ersichtlich. Da durch diese Änderung möglicherweise wichtige Informationen keine Berücksichtigung mehr finden, plädieren wir dafür, Französisch als akzeptierte Publikationssprache beizubehalten.

3. Beste verfügbare Evidenz

Es ist geplant, nur Empfehlung mit einem hohen Empfehlungsgrad (Stufe A des Oxford Evidence Based Medicine Grading Systems) bzw. einem hohen Evidenzlevel (Stufen Ia oder Ib) auszusprechen.

Dies widerspricht dem Vorgehen in älteren Verfahren und bedeutet, dass nur Empfehlungen als DMP-relevant betrachtet werden, welche auf Daten randomisierter Studien beruhen. Dies steht im Gegensatz zu den von der GRADE Working Group erarbeiteten Kriterien zur Klassifizierung von Empfehlungsstärken, wonach auch Empfehlungen basierend auf einem geringeren Evidenzlevel als einer randomisierten Studie eine hohe Empfehlungsstärke erhalten können:

„Although higher quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower quality evidence, a particular level of quality does not imply a particular strength of recommendation. Sometimes, low or very low quality evidence can lead to a strong recommendation“ (Balshem et al. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 401).

Die GRADE Working Group beschreibt auch, dass umgekehrt qualitativ hochwertige Evidenz nicht unbedingt bedeuten muss, dass daraus eine hohe Empfehlungsstärke geschlossen werden kann:

„Similarly, high-quality evidence does not necessarily imply strong recommendations“ (Balshem et al. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 401).



Wir stimmen daher der Meinung der GRADE Working Group zu, dass Empfehlungen mit geringem Empfehlungsgrad von Entscheidungsträgern nicht auszuschließen, sondern vielmehr zu diskutieren sind:

„The implications of a weak recommendation are: [...] For policy makers – policy making will require substantial debate and involvement of many stakeholders“ (Guyatt et al. BMJ. 2008; 336: 1049).

Auch die US Preventive Services Task Force beschreibt treffend, dass Entscheidungen zu treffen sind, unabhängig davon, ob es eine qualitativ hochwertige Datenlage gibt oder nicht:

„Decision makers do not have the luxury of waiting for certain evidence. Even though evidence is insufficient, the clinician must still provide advice, patients must make choices, and policy makers must establish policies“ (Petitti et al. Ann Intern Med. 2009; 150: 199).

Daher möchten wir anregen, dass die DMP-Relevanz von Empfehlungen nicht ausschließlich aufgrund der im vorläufigen Berichtsplan gewählten Kriterien zu bestimmen ist, sondern sich an der bestverfügbaren Evidenz orientiert.

Mit freundlichen Grüßen,
MSD SHARP & DOHME GMBH
Outcomes Research/HTA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "K. Krobot", written over a horizontal line.

Dr. med. Karl-J. Krobot,
PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)
Director Outcomes Research/HTA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Heidi Imhoff", written in a cursive style.

Dr. Heidi Imhoff, MBA

Manager Outcomes Research

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "T. Bartmus", written in a cursive style.

Dr. Thomas Bartmus, MPH
Senior Manager Outcomes Research