

## **S2e-Leitlinie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten**

Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

**AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060 – 004    Entwicklungsstufe: S2e    Version: April 2018**

### **Leitliniensekretariat:**

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn

Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie

und Belegarztseinheit der ViDia-Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-Baden

Beethovenstr. 2

76530 Baden-Baden

[c.fiehn@rheuma-badenbaden.de](mailto:c.fiehn@rheuma-badenbaden.de), Tel.: 07221 302800, Fax: 07221 3028020

### **Autoren:**

Christoph Fiehn, Julia Holle, Christof Iking-Konert, Jan Leipe, Christiane Weseloh, Marc Frerix, Rieke Alten, Frank Behrens, Christoph Baerwald, Jürgen Braun, Harald Burkhardt, Gerd Burmester, Jacqueline Detert, Markus Gaubitz, Angela Gause, Erika Gromnica-Ihle, Herbert Kellner, Andreas Krause, Jens Gert Kuipers, Hanns-Martin Lorenz, Ulf Müller-Ladner, Monika Nothacker, Hubert Nüsslein, Andrea Rubbert-Roth, Matthias Schneider, Hendrik Schulze-Koops, Sebastian Seitz, Helmut Sitter, Christof Specker, Hans-Peter Tony, Siegfried Wassenberg, Jürgen Wollenhaupt, Klaus Krüger

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
1. Einleitung	4
2. Geltungsbereich und Zweck	5
3. Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe	6
4. Interessenkonflikte	7
5. Methodische Exaktheit/Evidenzbasierung	7
6. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	12
7. Risk-of-Bias-Bewertung und Evidenztabelle	14
8. Externe Begutachtung und Verabschiedung	14
9. Redaktionelle Unabhängigkeit	14
10. Finanzierung der Leitlinie	14
11. Verbreitung und Implementierung	15
12. Inhaltlicher Stand und Gültigkeit	15
Anhang I      Suchbegriffe	16
Anhang II      A. Evidenz Therapiealgorithmus	22
B. Evidenz JAK-Inhibitoren	28
C. Evidenz Treat to Target	49
D. Evidenz Biomarker/personalisierte Medizin	55

	E. Evidenz Deekalation	59
Anhang III	Tabelle Interessenkonflikte der Konsensgruppe	63
Anhang IV	Literaturverzeichnis Leitlinienregister	64

## 1. Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist nicht nur die häufigste der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, welche die Arbeit der Rheumatologen am stärksten bestimmt, sie ist auch die Erkrankung, die immer wieder auch den Takt gibt für Entwicklungen für andere Erkrankungen. Therapiestrategien wie der stufenweise Aufbau der Therapie mit dem selektiven Einsatz von innovativen, aber teuren Therapien ist ein solches Beispiel. Genauso zählt dazu aber auch die Anwendung von Treat-to-Target und die Suche nach Remissionskriterien für diese Strategie, die sich zuerst bei der RA bewährt haben. Mit der neuen S2e-Leitlinie stellt die Autorengruppe nun ein Update der Therapieleitlinie der RA von 2012 vor. Die neue Leitlinie wurde in einer Konsensgruppe erarbeitet, welche sich auf eine systematische Literaturrecherche stützen konnte. Die Evidenz, welche zur RA durchaus sehr umfangreich ist, ist daher die Basis des Konsenses, in den zusätzlich die Erfahrung der teilnehmenden Ärzte der Gruppe eingeht. Die Leitlinie hat dabei den Anspruch, nicht nur die Realität der Behandlung der RA abzubilden, sondern Impulse zu geben, in welche Richtung sich diese Realität entwickeln könnte und sollte. Grundlage dafür ist immer das Ziel, die Behandlungswirklichkeit der Patienten mit RA in Deutschland zu verbessern und die Qualität zu gewährleisten, für jeden Patienten mit RA. Dass dabei knappe Ressourcen, insbesondere der rheumatologischen Versorgung, und hohe Kosten von Medikamenten in die Überlegungen miteinbezogen werden müssen, war der Konsensgruppe stets bewusst.

## Geltungsbereich und Zweck

- **Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas (s. DELBI Kriterium 1):** Das Lebenszeitrisko für die RA liegt bei 2% für Männer und 4% für Frauen. Die RA gehört daher zu den großen internistischen Erkrankungen und der häufigsten einzelnen Diagnose in Versorgungseinrichtungen der internistischen Rheumatologie. Durch die Chronizität der Erkrankung, den potentiell invalidisierenden Verlauf sowie die Vielzahl von wirksamen, aber hochpreisigen Medikamenten, die zur Behandlung der RA zur Verfügung stehen, entstehen hohe indirekte und direkte Krankheitskosten. Die sozioökonomische Bedeutung der RA ist daher sehr groß. Unter anderem durch eine frühere S1-Leitlinie hat die Therapiestrategie der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) in Deutschland schon eine verhältnismäßig hohe Standardisierung erreicht. Allerdings wächst die wissenschaftliche Erkenntnis und auch der Umfang der zur Verfügung stehenden Medikamente auch sehr schnell, so dass immer wieder Anpassungen der Leitlinie notwendig sind. Darüberhinaus ergeben sich neue Bereiche, wie z.B. die Deeskaltung der Therapie bei Erreichen des Therapieziels Remission, der Nutzen von Biomarkern oder Bildgebung, aber auch die richtige Dosierung von Glukokortikoiden und der Einfluss von Lifestyle-Veränderungen auf die DMARD-Therapie, welche neu definiert werden müssen.
- **Zielorientierung der Leitlinie (s. DELBI Kriterium 1):** Das Ziel der Leitlinie ist die Qualität der Behandlung von Patienten mit RA in Deutschland zu sichern und Impulse zu geben, diese zu verbessern. Dabei geht es immer darum, die Langzeitprognose der Patienten in Bezug auf für die Lebensqualität, Funktion, Teilhabe, aber auch die Sterblichkeit als Patienten-relevante Parameter zu verbessern.
- **Patientenzielgruppe und Versorgungsbereich (s. DELBI Kriterium 3):** Alle erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland.
- **Anwenderzielgruppe/Adressaten (s. DELBI Kriterium 6):** Primäre Anwenderzielgruppe sind die Fachärzte für internistische Rheumatologie, da diese bei dieser Erkrankung für die Aktivitätsbestimmung und die Steuerung der medikamentösen Therapie zuständig sind. Die Leitlinie soll aber auch als Orientierung dienen für sonstige Internisten, Fachärzte für Orthopädie, Fachärzte für Allgemeinmedizin, Medizinische Fachangestellte, Angehörige für Pflegeberufe, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und alle anderen Berufsgruppen, welche professionell mit der rheumatoiden Arthritis beschäftigt sind.

### 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

- Beteiligte Berufsgruppen (Repräsentativität der Leitliniengruppe: s. DELBI Kriterium 4) und Beteiligung von Patienten (s. DELBI Kriterium 5):

**Tab. 1: Autoren im Auftrag tätig für folgende Organisationen/Fachgesellschaften:**

<b>Autoren</b>	<b>Organisation/Fachgesellschaft</b>
Rieke Alten, Frank Behrens, Christoph Baerwald, Jürgen Braun, Harald Burkhardt, Gerd Burmester, Jacqueline Detert, Christoph Fiehn, Marc Frerix, Markus Gaubitz, Angela Gause, Christof Iking-Konert, Julia Holle, Herbert Kellner, Andreas Krause, Jens Gert Kuipers, Klaus Krüger, Jan Leipe, Hanns-Martin Lorenz, Ulf Müller-Ladner, Hubert Nüsslein, Andrea Rubbert-Roth, Matthias Schneider, Hendrik Schulze-Koops, Christof Specker, Hans-Peter Tony, Siegfried Wassenberg, Christiane Weseloh, Jürgen Wollenhaupt	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Sebastian Seitz	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC) und Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)
Erika Gromnica-Ihle	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.
Monika Nothacker, Helmut Sitter	Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF)

#### **Zuordnung zu Berufsgruppen:**

**Methodiker:** Marc Frerix, Christiane Weseloh.

**Externe Moderation und Leitlinienbetreuung:** Monika Nothacker und Helmut Sitter

**Patientenvertreter:** Erika Gromnica-Ihle.

**Facharzt für Orthopädie:** Sebastian Seitz

**Fachärzte für internistische Rheumatologie:** Sonstige

#### 4. **Interessenkonflikte**

Vor Beginn des Konsensprozesses wurden die Interessenkonflikte der Teilnehmer mit einem von der AWMF entworfenen Fragebogen erfragt. Die dabei angegebenen Interessenkonflikte wurden durch 3 von der DGRh benannte Ombudspersonen (E. Genth, Aachen, W. Gross, Lübeck, H.-H. Peter, Freiburg) begutachtet. Wenn Interessenkonflikte vorlagen, die den Ombudspersonen als bedeutend erschienen, wurde beschlossen, dass sich die jeweiligen Mitglieder der Gruppe bei den Konsens-Abstimmungen der Stimme zu enthalten hatten. Dies war der Fall, z.B. wenn vermutet wurde, dass Teilnehmer durch Beteiligungen an Firmen zur Durchführung von klinischen Studien oder aber durch sonstige, direkte wirtschaftliche Interessen nicht die notwendige Unabhängigkeit haben könnten. Die Interessenkonflikte sind im Anhang III tabellarisch aufgeführt.

#### 5. **Methodische Exaktheit/Evidenzbasierung**

- **Formulierung von Schlüsselfragen (s. DELBI Kriterium 2):**

Im Rahmen des ersten Konsenstreffens wurden folgende Ziele der Leitlinie formuliert:

1. **Auf welche Weise sollte die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten erfolgen?**

Bezüglich der Medikamente bezieht dies konventionell-synthetische (cs)DMARD, biologische (b)DMARD, Glukokortikoide und Small Molecules (JAK-Inhibitoren), aber keine NSAR, Analgetika, Opioide, Homöopathika, u.a. Substanzen ein.

2. **Inwieweit werden dabei folgende Sicherheits- und Morbiditätsparameter beeinflusst?**

kardiovaskuläres-Risiko, Infektionen (SIE), schwere unerwünschte Wirkungen (SAEs), Gelenkersatz, Komorbidität, Malignome, Mortalität wie z.B. Hypersensivität u.v.m.

3. **Inwieweit werden dabei folgende Outcome-Kriterien beeinflusst?**

Patienten-berichtete Outcome-Parameter (Patient-reported Outcomes =PROs), Medikamentenüberleben (Drug survival), Arbeitsfähigkeit (Work productivity and activity impairment = WAPI), Bildgebungsparameter (RAMRIS, US7, Ratingen-Score, Larsen-Score)

- **Verwendung existierender Leitlinien zum Thema (s. DELBI Kriterien 30-34):**

Als Basis für die hier beschriebene Leitlinienentwicklung wurden vor allem die deutsche S1-Leitlinie von Krüger et al. 2012 [26a] sowie die Europäische Leitlinie von Smolen et al. 2013 [35] benutzt.

- **Systematische Literaturrecherche (s. DELBI Kriterium 8) und Auswahl der Evidenz (s. DELBI-Kriterium 9):**

Die systematische Literaturrecherche (SLR) – durchgeführt von der wissenschaftlichen Mitarbeiterin der DGRh (C.W.) – erfolgte in Anlehnung an ausgewählte Fragestellungen der EULAR Recommendations von 2013 [30, 35] sowie einer Arbeit zur Treat-to-Target-Strategie [38]. Die Recherche wurde in den Datenbanken Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase vorgenommen und umfasste den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016. Im Rahmen der strukturierten Evidenzrecherche wurde u.a auch die EULAR-Leitlinie [35] identifiziert.

Die Fragestellungen und Suchstrategien fokussierten hauptsächlich auf die „safety“ (Outcome) von bDMARDs und sDMARDs (s. Definitionen nach Ramiro 2014, [30]) in der Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis und früher rheumatoider Arthritis (siehe Anhang I).

Definition DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drug) (nach [37]):

- biologische DMARDs (bDMARDs) (inkl. Biosimilars)
- synthetische DMARDs (sDMARDs)
  - inkl. konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)
  - inkl. gezielte synthetische (targeted synthetic) DMARDs (tsDMARDs)

Population: Erwachsene (mind. 18 J.) mit rheumatoider Arthritis

Studientypen: RCT, Register, systematische Reviews, Metaanalysen, prospektive Observationsstudien

Nicht beschränkt: Beobachtungsdauer (auch unter 24 Wochen)

Siehe auch Suchkriterien im Anhang.



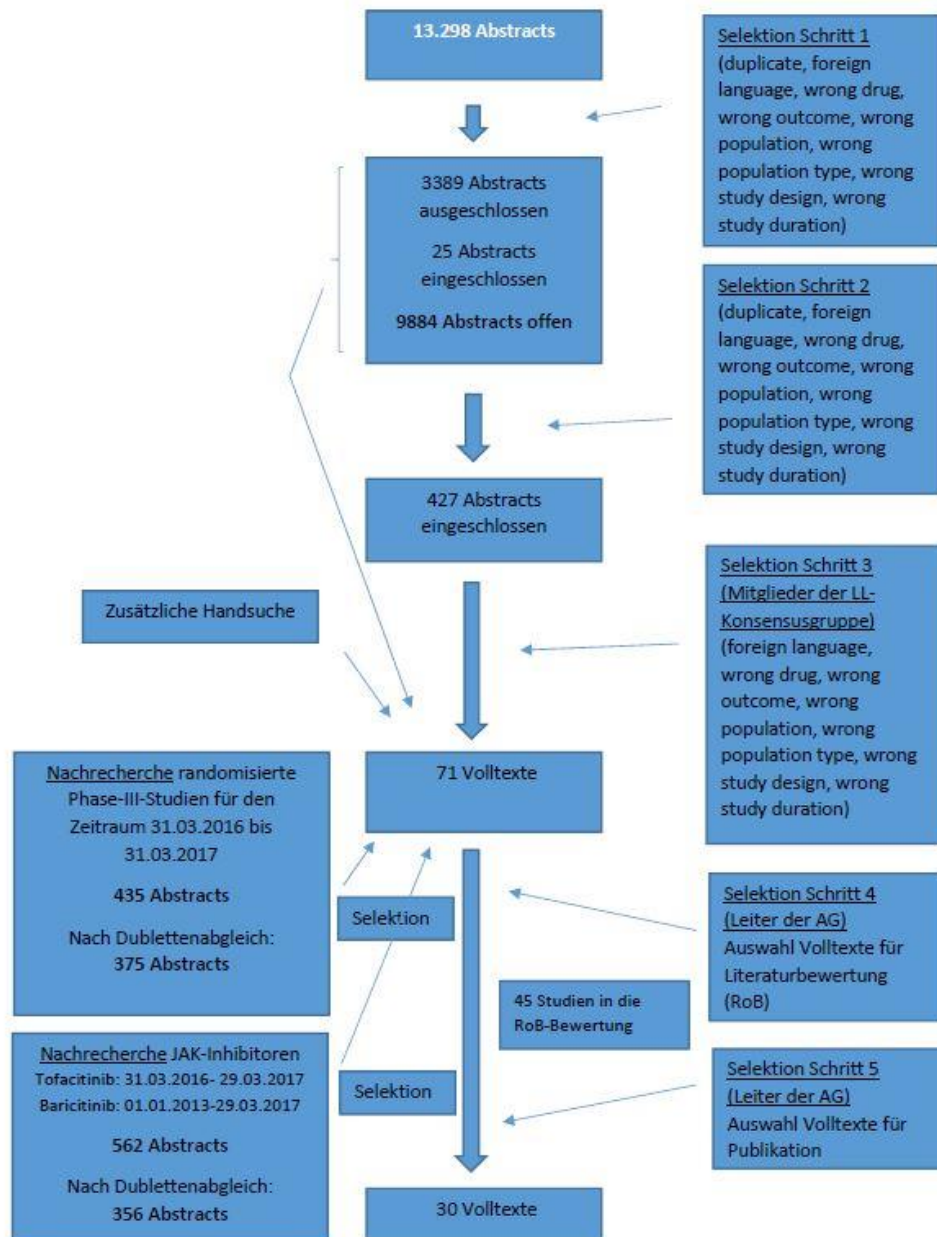
Die SLR ergab nach Dublettenabgleich 13.298 Treffer (Abstracts) (siehe Abb. 1). Die Daten wurden von der wissenschaftlichen Mitarbeiterin in ein Abstractverwaltungstool (Rayyan) hochgeladen und dort weiter von ihr selektiert (Titel/Abstract). Als Selektionskriterien für die Abstracts in Rayyan hatten die Mitglieder der Konsensusgruppe zuvor definiert:

- Erwachsene mit rheumatoider Arthritis  $\geq 18$  Jahre
- Intervention: csDMARDs, bDMARDs, Glukokortikoide, small molecules (+DMARD), verschiedene medikamentöse Behandlungsansätze (ausgeschlossen: Analgetika, Opioide, Homöopathie, keine nicht-medikamentösen Verfahren), Vergleichsmedikation (comparator) erforderlich
- Outcome: Sicherheit/Morbidität (CV-Risiko, Infektionen [SIE], Komorbidität, Malignome, Mortalität, SAEs [Allergie], Gelenkersatz), Drug survival, Treat-to-Target, Aktivität (PAS/CDAI/DAS28/SDAI/WPAI/ACR-Kriterien), Funktion (HAQ), Bildgebung (RAMRIS/Ultraschall/Röntgen)

Eingeschlossen werden sollten deutsch- und englischsprachige RCTs, systematische Reviews, Metaanalysen, Registerstudien und prospektive Beobachtungsstudien (Beobachtungsdauer nicht beschränkt, auch unter 24 Wochen).

Die Vorselektion führte zum Ausschluss von 3389 Abstracts (*duplicate, foreign language, wrong drug, wrong outcome, wrong population, wrong population type, wrong study design, wrong study duration*). 25 Referenzen wurden eingeschlossen; bei 9884 Referenzen blieb die Entscheidung offen. Eine zweite wissenschaftliche Mitarbeiterin (E.S., siehe Danksagung Langversion des Papers) selektierte mit Unterstützung und unter Supervision von C.F. aus der Vorauswahl 427 Abstracts.

**Abb. 1:** Selektionsschritte und ausgewertete Publikationen der systematischen Literaturrecherche



Diese Rechercheergebnisse (Abstracts) wurden im Anschluss allen Mitgliedern der Konsensusgruppe in Rayyan zur weiteren Prüfung und Auswahl zur Verfügung gestellt. Dabei kontrollierten ausgewählte Mitglieder der zu Beginn des Arbeitsprozesses an der Leitlinie gebildeten Arbeitsgruppen (AG Deeskalation, AG Personalisierte Medizin, AG Therapiealgorithmus, AG Treat-to-Target) die Arbeit der beiden wissenschaftlichen Mitarbeiter.

#### **Ergänzende Recherchen:**

Ergänzend wurden eine SLR zu den JAK-Inhibitoren (Baricitinib: 01.01.2013 bis 29.03.2017, Tofacitinib: 31.03.2016 bis 29.03.2017) sowie eine Nachrecherche zu randomisierten Phase-III-Studien (andere Substanzen) für den Zeitraum 31.03.2016-31.03.2017 durchgeführt (siehe Abb. 1).

Die Nachrecherche zu den JAK-Inhibitoren ergab (nach Dublettenabgleich) 356 Referenzen/Abstracts.

Diese standen den Mitgliedern der nachträglich gebildeten AG JAK-Inhibitoren zur Prüfung bzw. Selektion in Rayyan zur Verfügung.

Die Nachrecherche zu randomisierten Phase-III-Studien für den Zeitraum 31.03.2016 bis 31.03.2017 ergab (nach Dublettenabgleich) 375 Referenzen/Abstracts. Nach weiterer Selektion durch den Leitlinienkoordinator (C.F.) nach oben genannten Kriterien standen den AG-Leitern hier 182 Abstracts zur Prüfung in Rayyan zur Verfügung.

Die Sichtung der Literatur und die Erarbeitung von Vorschlägen für die Konsenstreffen erfolgte in 5 Arbeitsgruppen (AG Therapiealgorithmus, AG Treat-to-Target, AG Deeskalation, AG Personalisierte Medizin und AG JAK-Inhibitoren mit den jeweiligen Leitern K.K, C.F., J.H., C.I.-K. sowie J.L.).

## 6. Formulierung der Empfehlung und strukturierte Konsensfindung

Die Empfehlungen wurden in einem strukturierten Konsensprozess erarbeitet. Nach einem ersten konstituierenden Treffen wurde dieser Prozess in drei weiteren Treffen jeweils von externen, speziell geschulten Moderatoren (M.N. und H.S.) der AWMF ohne Interessenkonflikte geleitet. Dabei wurden jeweils Empfehlungsgrade nach der Systematik des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2009 ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)) vergeben.

### **Inhalte der Konsenstreffen:**

Im Vorfeld: Einholen der Erklärungen zu den Interessenkonflikten, Schulung des Koordinators CF (Leitlinienseminar der AWMF)

Konsenstreffen 1 (19.04.2016, Berlin): Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten, Bestellung eines externen Moderators ab dem 2. Treffen, Abstimmung über die PICO-Fragen und Suchkriterien und Beauftragung der systematischen Literaturrecherche, Bildung von Arbeitsgruppen zu den 4 Schwerpunktthemen Therapiealgorithmus, Treat-to-Target, Biomarker/Personalisierte Medizin, Deeskalation. Festlegung des Arbeitsplans für die Arbeitsgruppen.

Konsenstreffen 2 (02.11.2016, Frankfurt): Bericht über die Bewertung der Interessenkonflikte durch die von der DGRh bestellten Obleute, Abstimmung über die Konsequenzen, vorläufige Bewertung der systematischen Literaturrecherche, Referat durch Mitarbeiter der AWMF zur Methodik des Konsensprozesses. Konsensprozess mit externer Moderation (Mitarbeiterin AWMF) zu Themen, bei denen syst. Literaturrecherche schon abgeschlossen, jeweils eingeleitet durch Impulsvortrag der AG-Leiter zum bisherigen Ergebnis und unter zu Hilfenahme der jeweiligen Risk-of-Bias-Bewertungen.

*Zum übergeordneten Prinzip D gab es ein Sondervotum der beteiligten Fachgesellschaften Dt. Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und Dt. Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie (siehe Langversion der Leitlinie).*

Zwischenzeitliche Abstimmung der Steuerungsgruppe (CF, KK, CIK, JH, MS), eine zusätzliche AG JAK-Inhibitoren zu gründen. Beauftragung einer ergänzenden syst. Literaturrecherche (s.o.) und einer Arbeitsgruppe.

Konsentreffen 3 (17.05.2017, Frankfurt): Konsensprozess mit externer Moderation (Mitarbeiterin AWMF) zu den bisher nicht behandelten Themen Therapialgorithmus, Treat-to-Target und JAK-Inhibitoren nach jeweiligen Impulsreferaten der AG-Leiter, außerdem zu den übergeordneten Empfehlungen.

Zwischenzeitliche Abstimmung der Steuerungsgruppe über die Notwendigkeit eines weiteren Konsenstreffens, um noch nicht ausreichend geklärte Punkte zu klären.

Konsenstreffen 4 (18.09.2017, Frankfurt): Konsensprozess mit externer Moderation (Mitarbeiter AWMF) zu bisher noch nicht abgestimmten Themen in allen Themenbereichen und der graphischen Gestaltung des Therapiealgorithmus. Diskussion der Pläne zur Implementierung.

Zwischen den Treffen fanden kontinuierlich Telefonkonferenzen der Steuerungsgruppen wie auch der Arbeitsgruppen statt.

## **7. Risk of Bias-Bewertungen und Evidenztabellen**

Der Risk of Bias (RoB) wurde nach der Methode ACROBAT-NRSI der Cochrane Bias Methods Group ([methods.cochrane.org/bias/home](http://methods.cochrane.org/bias/home) und [www.riskofbias.info](http://www.riskofbias.info)) evaluiert (M.F.). Evidenztabellen wurden in modifizierter Form nach dem Standard der Evidence Tables Working Group des Guidelines International Network erarbeitet ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)). Die Mitglieder der fünf Arbeitsgruppen waren beauftragt, anhand der Volltexte die für ihre Inhalte jeweils relevanten Studien für eine weitere Qualitätsbewertung (Risk-of-Bias (RoB)-Bewertung) herauszusuchen. Hauptkriterium für die Auswahl war die inhaltliche Relevanz für die jeweilige Empfehlung. Dabei wurden RCTs präferentiell ausgewählt. Die RoB-Bewertung der ausgewählten Studien (n=45) sowie das Erstellen der Evidenztabellen wurden von einem Methodiker (M.F.) vorgenommen. Es wurde die Klassifikation des Oxford Center of Evidence-based Medicine-Levels of Evidence von 2009 benutzt ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Die entsprechenden Literaturstellen der bewerteten Arbeiten sind in der Langversion aufgeführt.

Die RoB-Tabellen lagen bei den Konsenstreffen und Diskussionen der jeweiligen Themen vor. RoB und Evidenztabellen sind im Supplement einzusehen.

## **8. Externe Begutachtung und Verabschiedung**

Die Leitlinie wurde in der Langversion von dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) begutachtet und im April 2018 verabschiedet.

## **9. Redaktionelle Unabhängigkeit**

Alle Konsensentscheidungen wie auch die Erarbeitung des Publikationstextes erfolgten in redaktioneller Unabhängigkeit, auch von der DGRh, dem Auftraggeber der Leitlinie.

## **10. Finanzierung der Leitlinie**

Die Finanzierung der Leitlinie erfolgte ausschließlich durch Mittel der DGRh (Mitgliedsbeiträge). Folgende Kosten fielen an:

Konsenstreffen: Verpflegungskosten Berlin Geschäftsstelle (Treffen 1), Miet- sowie Verpflegungskosten Frankfurt Airport-Center (Treffen 2-4).

Honorare: Arbeitsstundenentgelte Methodiker (M. Frerix), wissenschaftliche Hilfskraft für systematische Literaturrecherche (E. Suponitskaya) sowie Honorar für externe Moderatoren der AWMF (M. Nothacker und H. Sitter)

Alle sonstigen Mitautoren arbeiteten ehrenamtlich, mit Ausnahme der Wissenschaftlichen Mitarbeiterin C. Weseloh, die bei der DGRh eine Festanstellung hat.

## **11. Verbreitung und Implementierung**

Es erfolgt eine Publikation der Langversion sowie von Zusatzmaterial (Methodik, Evidenz- und RoB-Tabellen u.a.) in der Zeitschrift für Rheumatologie sowie eine Präsentation auf dem DGRh-Jahreskongress im September 2018 in Mannheim. Darüber hinaus sind Leitlinienseminare in Form von Abendveranstaltungen für Ärzte geplant.

## **12. Inhaltlicher Stand und Gültigkeitsdauer**

Inhaltlicher Stand: April 2018, Gültigkeit der Leitlinie: bis April 2023

## Anhang I

### Suchbegriffe in Anlehnung an Ramiro et al. [30]

#### A. Suchstrategie bDMARDs in Medline [PubMed]

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



23. Oencia[tiab]
24. anakinra[tiab]
25. kineret[tiab]
26. Certolizumab[tiab]
27. cimzia[tiab]
28. Etanercept[tiab]
29. enbrel[tiab]
30. Golimumab[tiab]
31. simponi[tiab]
32. rituximab[tiab]
33. rituxan[tiab]
34. mabthera[tiab]
35. Tocilizumab[tiab]
36. actemra[tiab]
37. RoActemra[tiab]
38. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25  
OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
39. #5 AND #38
40. randomized controlled trial[pt]
41. controlled clinical trial[pt]
42. randomized[tiab]
43. placebo[tiab]
44. drug therapy[sh:noexp]
45. randomly[tiab]
46. trial[tiab]
47. groups[tiab]
48. #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49. animals[mh] NOT humans[mh]
50. #48 NOT #49
51. #39 AND #50
52. safe[tiab] OR safety[tiab]
53. side effect\*[tiab]

54. (adverse[tiab] OR undesirable[tiab] OR harms\*[tiab] OR serious[tiab] OR toxic[tiab]) AND (effect\*[tiab] OR reaction\*[tiab] OR event\*[tiab] OR outcome\*[tiab])
55. product surveillance, postmarketing[mh]
56. adverse drug reaction reporting systems[mh]
57. clinical trials, phase iv[mh:noexp]
58. Clinical Trials, Phase III[mh:noexp]
59. poisoning[mh]
60. substance-related disorders[mh]
61. drug toxicity[mh]
62. abnormalities, drug induced[mh]
63. drug monitoring[mh]
64. drug hypersensitivity[mh]
65. toxicity[tiab] OR complication\*[tiab] OR noxious[tiab] OR tolerability[tiab]
66. Postoperative Complications[mh]
67. Intraoperative Complications[mh]
68. #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67
69. #39 AND #68
70. #51 OR #69
71. #51 OR #69 Filters: English
72. #51 OR #69 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/03/21; English

--

## **B. Suchstrategie sDMARDs**

### **Medline [PubMed]**

1. arthritis, rheumatoid[mh]
2. (rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat\*[tiab] OR reumat\*[tiab]) AND (arthrit\*[tiab] OR artrit\*[tiab] OR diseas\*[tiab] OR condition\*[tiab] OR nodule\*[tiab])
3. felty\*[tiab] AND syndrome[tiab]
4. caplan\*[tiab] AND syndrome[tiab]

5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. Antirheumatic Agents[mh:noexp]
7. Antirheumatic\*[tiab]
8. dmard\*[tiab]
9. Methotrexate[mh:noexp]
10. Methotrexate[tiab]
11. Abitrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Abitrexate[tiab] OR A Methopterin\*[tiab] OR Antifolan[tiab] OR Emtrexate[tiab] OR Enthexate[tiab] OR Farmitrexate[tiab] OR Folex[tiab] OR Ledertrexate[tiab] OR Methoblastin[tiab] OR Methohexate[tiab] OR Methotrate[tiab] OR Methylaminopterin[tiab] OR Metotrexat\*[tiab] OR mtx[tiab] OR Novatrex[tiab] OR Rheumatrex[tiab]
12. Isoxazoles[mh]
13. isoxazole\*[tiab]
14. leflunomide\*[tiab]
15. Afiancen[tiab] OR Arabloc[tiab] OR Arava[tiab]  
OR Artrilab[tiab] OR Artrimid[tiab] OR Filartros[tiab] OR Inmunoartro[tiab] OR Lefluar[tiab] OR Leflucross[tiab]  
OR Lefno[tiab] OR Lefra[tiab] OR Lefumide[tiab] OR Lisifen[tiab]  
OR Molagar[tiab] OR Repso[tiab] OR Rumalef[tiab]
16. Sulfasalazine[mh:noexp]
17. sulfasalazine[tiab]
18. Salazosulfapyridine[tiab] OR sulfasalazine[tiab] OR Sulfosalazine[tiab] OR Sulfasalazine[tiab] OR Salazopyridin\*[tiab]  
OR asulfidine[tiab] OR azulfadine[tiab]
19. Hydroxychloroquine[mh:noexp]
20. Hydroxychloro\*[tiab]
21. Axokineor[tiab] OR Dolquine[tiab] OR Ercoquin[tiab] OR Evoquin[tiab] OR HCQS[tiab] OR HQT[tiab] OR Hydrocad[tiab]  
OR Hydroquin[tiab] OR Ilinol[tiab] OR Immard[tiab] OR Metirel[tiab]  
OR Narbon[tiab] OR Oxcq[tiab] OR Oxiklorin[tiab] OR Oxy-Q[tiab]  
OR Plaquenhl[tiab] OR Polirreuminor[tiab] OR Quensyl[tiab] OR Reuquinol[tiab]
22. Gold Compounds[mh]
23. Organogold Compounds[mh]
24. gold[tiab]
25. Chloroquine[mh]
26. chloroquine\*[tiab]
27. aralen[tiab] OR arechine[tiab] OR arequin[tiab] OR chingamin[tiab] OR chlorochin[tiab] OR khingamin[tiab]  
OR nivaquine[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR oxychlorochin[tiab]  
OR plaquinol[tiab] OR plaquinil[tiab] OR quensy[tiab] OR anoclor[tiab] OR arthrabas[tiab] OR avloclor[tiab] OR cidanchin[tiab] OR clopirim[tiab] OR collagenan[tiab]  
OR daraclor[tiab] OR daramal[tiab] OR dichinalex[tiab] OR difosquin[tiab] OR diroquine[tiab] OR genocin[tiab] OR heliopar[tiab] OR klorokin[tiab] OR malarex[tiab]

OR malaviron[tiab] OR mirquin[tiab] OR nivaquine[tiab] OR novo-chloroquine[tiab] OR novochloroquine[tiab] OR paluken[tiab] OR palux[tiab] OR pharmaquinine[tiab] OR plasmquine[tiab] OR promal[tiab] OR p-roquine[tiab] OR resoquin\*[tiab] OR savarine[tiab] OR syncoquin[tiab] OR weimerquin[tiab]

28. Azathioprine[mh:noexp]

29. azathioprine[tiab]

30. Aseroprim[tiab] OR Aseroprin[tiab] OR Azaallen[tiab] OR Azadus[tiab] OR Azafalk[tiab] OR Azafor[tiab] OR Azafrine[tiab] OR Azaglax[tiab] OR Azahexal[tiab] OR Azahmun\*[tiab] OR Azamedac[tiab] OR Azap[tiab] OR Azaphin\*[tiab] OR Azapress[tiab] OR Aza-Q[tiab] OR Azarek[tiab] OR Azasan[tiab] OR Azathiodura[tiab] OR Azathiodura[tiab] OR Azathioregio[tiab] OR Azatrim[tiab] OR Azimune[tiab] OR Azophin\*[tiab] OR Azoran[tiab] OR Berkapriner[tiab] OR Colinsan[tiab] OR Glaxoprin[tiab] OR Immunoprin[tiab] OR Imuger[tiab] OR Imunen[tiab] OR Imuprin\*[tiab] OR Imuran[tiab] OR Imurek[tiab] OR Imuzat[tiab] OR Oprisine[tiab] OR Satedon[tiab] OR Thioprine[tiab] OR Tiosalprin[tiab] OR Transimune[tiab] OR Zaprine[tiab] OR Zytrim[tiab]

31. Cyclosporins[mh]

32. cyclosporin\*[tiab]

33. neoral[tiab] OR gengraf[tiab] OR restasis[tiab] OR sandimmun\*[tiab] OR sangcya[tiab]

34. Penicillamine[mh]

35. Penicillamine[tiab]

36. Adalkenor[tiab] OR Artamin[tiab] OR Atamir[tiab] OR Byanodine[tiab] OR Cilamin[tiab] OR Cuprenil[tiab] OR Cuprimine[tiab] OR Cupripen[tiab] OR Depen[tiab] OR Distamin\*[tiab] OR D-Penammine[tiab] OR Gerodyl[tiab] OR Kelatin\*[tiab] OR Mercaptyl[tiab] OR Metalcaptase[tiab] OR Pendramine[tiab] OR Rhumantim[tiab] OR Sufortan\*[tiab] OR Trisorcin[tiab] OR Trolovol[tiab]

37. Cyclophosphamide[mh]

38. cyclophosph\*[tiab] OR cytophosphan[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR sendoxan[tiab] OR endoxan[tiab] OR neosar[tiab] OR nsc26271[tiab] OR procytox[tiab] OR b-518[tiab] OR ifosfamide[tiab] OR isophosphamide[tiab] OR iphosphamide[tiab] OR isofosfamide[tiab] OR holoxan[tiab] OR nsc-109\*[tiab] OR asta z 4942[tiab] OR cfx[tiab] OR phosphoramidate mustard\*[tiab]

39. Mycophenolic Acid[mh:noexp]

40. mycophenolate[tiab]

41. Arzip[tiab] OR Baxmune[tiab] OR CellCept[tiab] OR Cellmune[tiab] OR Celprot[tiab] OR Ceptolate[tiab] OR Imulate[tiab] OR Imuxgen[tiab] OR Lanfetil[tiab] OR Limfocept[tiab] OR Metocris[tiab] OR Micocept[tiab] OR MMF[tiab] OR Mofecept[tiab] OR Mofetyl[tiab] OR Mofilet[tiab] OR Mofimutal[tiab] OR Mometil[tiab] OR Mophecen[tiab] OR Munotras[tiab] OR Myaccord[tiab] OR Mycept[tiab] OR Myclausenor[tiab] OR Mycofenor[tiab] OR Mycolat[tiab] OR Mycoldosa[tiab] OR Mycophen[tiab] OR Myfenax Myfetil[tiab] OR Mygref[tiab] OR Myotec[tiab] OR Mysept[tiab] OR Presumin[tiab] OR Refrat[tiab] OR Renocell[tiab] OR Supresta[tiab] OR Tevacept[tiab] OR Trixin[tiab]

42. Chlorambucil[mh]

43. chlorambucil[tiab]

44. Amboclorin[tiab] OR Clokeran[tiab] OR Leukeran[tiab] OR Linfolysin[tiab] OR Lympholysin[tiab]

45. Minocycline[mh:noexp]

46. minocyclin\*[tiab]

47. Acneclin[tiab] OR Akamin[tiab] OR Aknemin[tiab] OR Akne-Puren[tiab] OR Aknereduct[tiab] OR Aknin-Mino[tiab] OR Aknin-N[tiab] OR Aknoral[tiab] OR Aknosan[tiab] OR Apominolin[tiab] OR Arestinor[tiab] OR Auramin[tiab] OR Blemix[tiab] OR Borymycin[tiab] OR Cipancin[tiab] OR Cyclimycin[tiab] OR

Dentomycin\*[tiab] OR durakne[tiab] OR Dynacin[tiab] OR Enca[tiab] OR Icht-Oralor[tiab] OR Klinoc[tiab] OR Klinomycin[tiab] OR Klinotab[tiab] OR Lederderm[tiab] OR Logryx[tiab] OR Meibi[tiab] OR Mestacine[tiab] OR Micromycin[tiab] OR Minac 50[tiab] OR Minakne[tiab] OR Minaxen[tiab] OR Mino-50[tiab] OR Minocin[tiab] OR Minoclin[tiab] OR Minodene[tiab] OR Minoderm[tiab] OR Minogalen[tiab] OR Minolis[tiab] OR Minomax[tiab] OR Minomycin[tiab] OR Minoplus[tiab] OR Minosil[tiab] OR Minostad[tiab] OR Minotab\*[tiab] OR Minotekor[tiab] OR Minotrex[tiab] OR Minotyrol[tiab] OR Mino-Wolff[tiab] OR Minox[tiab] OR Mynocine[tiab] OR Myrac[tiab] OR Oracyclin[tiab] OR Parocline[tiab] OR Periocline[tiab] OR Peritrol[tiab] OR Ranmino[tiab] OR Romin[tiab] OR Seboclear[tiab] OR Sebomin[tiab] OR Sebren[tiab] OR Skid[tiab] OR Skinocyclin[tiab] OR Solodyn[tiab] OR Spicline[tiab] OR Triomin[tiab] OR Udimax[tiab] OR Vectrin[tiab] OR Yelnac[tiab] OR Zacnan[tiab]

48. Pyrroles[mh:noexp]

49. tofacitinib[tiab]

50. Xeljanz[tiab]

51. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50

52. safe[tiab] OR safety[tiab]

53. side effect\*[tiab]

54. (adverse[tiab] OR undesirable[tiab] OR harms\*[tiab] OR serious[tiab] OR toxic[tiab]) AND (effect\*[tiab] OR reaction\*[tiab] OR event\*[tiab] OR outcome\*[tiab])

55. product surveillance, postmarketing[mh]

56. adverse drug reaction reporting systems[mh]

57. clinical trials, phase iv[mh:noexp]

58. Clinical Trials, Phase III[mh:noexp]

59. poisoning[mh]

60. substance-related disorders[mh]

61. drug toxicity[mh]

62. abnormalities, drug induced[mh]

63. drug monitoring[mh]

64. drug hypersensitivity[mh]

65. toxicity[tiab] OR complication\*[tiab] OR noxious[tiab] OR tolerability[tiab]

66. Postoperative Complications[mh]

67. Intraoperative Complications[mh]

68. #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67

69. #5 AND #51 AND #68

70. #5 AND #51 AND #68 Filters: English

71. #5 AND #51 AND #68 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/03/21, English

Anhang II.

A. Evidenz Therapiealgorithmus

a. RoB-Bewertungen Therapiealgorithmus

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants, and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)		Incomplete outcome reporting (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
				primary endpoint	secondary endpoint			
Burmester ARD 2014 [3]	unclear risk	low risk	low risk	low risk	low risk	unclear risk	low risk	unclear risk
Burmester ARD 2015 [4]	low risk	unclear risk	low risk	low risk	low risk	unclear risk	high risk	high risk <sup>d</sup>
Schiff ARD 2014 [32]	low risk	unclear risk	high risk <sup>d)</sup>	high risk <sup>d)</sup>	low risk	low risk	unclear risk	unclear risk
Scott HTA 2014 [33]	low risk	low risk	high risk <sup>d)</sup>	high risk <sup>d)</sup>	high risk <sup>d)</sup>	low risk	unclear risk	high risk
Verschueren ARD 2017 (1 year) [44]	unclear risk	unclear risk	high risk <sup>d)</sup>	high risk <sup>d)</sup>	high risk <sup>d)</sup>	low risk <sup>d)</sup>	low risk	high risk

b. RoB-Bewertungen SR / MA / NMA Therapiealgorithmus

	Study eligibility criteria	Identification and selection of studies	Data collection and study appraisal	Synthesis and findings	Overall bias in the review
Buckley JMCSP 2015 [1]	low risk	high risk	high risk	high risk <sup>d)</sup>	high risk
Goodman CER 2015 [16]	high risk	high risk	high risk	not applicable	high risk
Graudal ACR 2015 [17]	high risk	high risk	low risk	high risk	high risk
Hazlewood Cochrane 2016 [21]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Jansen HCLO 2014 [23]	low risk	low risk	unclear risk	unclear risk	unclear risk
Li SAR 2016 [28]	low risk	high risk	low risk	high risk	high risk
Lopez-Olivia Cochrane 2014 [29]	high risk	low risk	low risk	high risk	high risk

### c. Evidenztabelle Therapiealgorithmus

#### Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Referenz	Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		insgesamt					
Burmester 2014 [ARD] [3]	RCT, 1:1:1:1	<b>Patienten:</b> patients with early rheumatoid arthritis, naive for MTX and biologic therapy <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 395 <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>Analyse</sub> = 358 (90,6%)	Combination Therapy ADA 40mg/w + a) MTX 2,5mg/w b) MTX 5mg/w c) MTX 10mg/w d) MTX 20mg/w	no placebo control group	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> proportion of patients with DAS28(CRP) <3.2 at week 26  <b>sekundäre Zielgröße(n):</b> DAS28(CRP) <2.6 at week 26 ACR 50/70/90 HAQ-DI SDAI LDA SDAI remission CDAI LDA CDAI remission	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> DAS28(CRP) < 3.2 42.9%, 44.0%, 56.6% and 60.2% of patients in the 2.5, 5, 10 and 20 mg MTX groups, respectively; p=0.005  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Kurvenverlauf von ADA+10MTX und ADA+20MTX sehr ähnlich für klinische Endpunkte DAS28, ACR sowie SDAI und CDAI sehr ähnlich mit allgemein statistisch signifikant ansteigendem Effekt mit steigender MTX-Dosis  Uneinheitliches Bild hinsichtlich MCID HAQ-DI	Die Abbruchrate war im Studienarm mit der niedrigsten MTX Dosierung am höchsten. ACR 20 und ACR100 Daten werden nicht berichtet.
		<b>Pro Arm</b>  <b>Interventionsgruppen</b> N <sub>ADA+2,5MTX</sub> = 98 Drop-out: n= 15 (15,3%) N <sub>ADA+5MTX</sub> = 100 Drop-out: n= 7 (7%) N <sub>ADA+10MTX</sub> = 99 Drop-out: n= 6 (6,1%) N <sub>ADA+20MTX</sub> = 98 Drop-out: n= 9 (9,2%)					



		<b>Patientencharakteristika:</b> "ADA+MTX 5mg" tendenziell jünger, tendenziell höhere Entzündungswerte und geringfügig höherer DAS28(CRP) zu baseline			ADA concentration (68.4%, 70.0%, 73.7% and 77.6%, p=n.s.)	
--	--	--	--	--	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „ADA and 10 or 20 mg/week MTX provided equivalent meaningful improvements in disease outcomes. In general, MTX and ADA demonstrated robust and dose-dependent clinical responses with increasing doses of MTX through 26 weeks.“
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als gut eingeschätzt. Formal ist keine direkte Aussage zu der Wirksamkeit einer in Deutschland gebräuchlichen Startdosis von MTX 15mg/Woche in Kombination mit ADA 40mg/Woche möglich, die Ergebnisse der Kombinationsarme mit MTX 10mg und MTX 20mg wöchentlich sind jedoch sowohl in den klinischen Outcomes als auch der ADA Konzentrationsmessungen sehr ähnlich. Somit kann indirekt auch eine ähnliche Wirksamkeit von MTX 15mg/Woche in Kombination mit ADA angenommen werden.

Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Burmester 2016 [ARD] [4]	RCT, 1:1:1:1	insgesamt	8mg/kgTCZ+MTX (primary comparator)  4mg/kgTCZ+MTX  8mg/kgTCZ+PCB	PCB+MTX (primary control group)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> proportion of patients with DAS28 remission at week 24  <b>sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>Klinisch:</b> DAS28(ESR) ACR 20/50/70/90 SF-36 PCS/MCS HAQ-DI <u>Post-hoc analysis:</u> CDAI remission ACR/EULAR Remission <b>Radiologisch:</b> mTSS Erosion score JSN score	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> DAS28(ESR) < 2.6 at w 24  45% 8 mg/kg TCZ+MTX and 39% 8 mg/kg TCZ+placebo vs 15% placebo+MTX (p<0.0001)  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> <u>Klinische Outcomes:</u> Überlegenheit von 8mg/kgTCZ+MTX gegenüber PCB+MTX bei allen Outcomes; 8mg/kgTCZ+PCB und 4mg/kgTCZ+MTX mit ähnlichen Ergebnissen, je nach Outcomeparameter tendenziell überlegen gegenüber PCB+MTX <u>Radiologische Outcomes:</u>	Die ähnliche TCZ Konzentration in den Gruppen 8mg/kgTCZ+MTX und 8mg/kgTCZ+PCB suggeriert ggf. eine ähnliche Wirksamkeit; es fand kein direkter Gruppenvergleich statt, Indirekt lässt sich aus den Ergebnissen eine tendenzielle Unterlegenheit der 8mg/kgTCZ Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie mit MTX ablesen.  Die weniger überzeugenden Ergebnisse des HAQ-DI und SF-36 werden nur im Supplement, jedoch nicht im Paper berichtet.
		<b>Patienten:</b> patients with early progressive rheumatoid arthritis, naive for MTX <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 1162 <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>week 24</sub> = 1023 (88%) [N <sub>week 52</sub> = 920 (79,2%)]	<b>Pro Arm</b>				

	<p><b>Interventionsgruppen</b></p> <p>N<sub>8mg/kg TCZ+MTX</sub> = 291 Drop-out: n= 34 (11,7%)</p> <p>N<sub>8mg/kg TCZ+Placebo</sub> = 292 Drop-out: n= 32 (11%)</p> <p>N<sub>4mg/kg TCZ+MTX</sub> = 290 Drop-out: n= 35 (12,1%)</p> <p>N<sub>Placebo+MTX</sub> = 289 Drop-out: n= 38 (13,1%)</p>				TCZ Konzentration	<p>Überlegenheit von 8mg/kgTCZ+MTX gegenüber PCB+MTX</p> <p>TCZ Konzentration in den Gruppen 8mg/kgTCZ+MTX und 8mg/kgTCZ+PCB nahezu identisch</p>	
	<p><b>Patientencharakteristika:</b></p> <p>In der Gruppe "4 mg/kg TCZ+MTX" finden sich tendenziell Patienten mit einem höheren mTSS (modified total Sharp score), sowie JSN und Erosion score- Werten.</p>						

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "TCZ is effective in combination with MTX and as monotherapy"; „greatest benefit was afforded by 8 mg/kg TCZ +MTX; the other TCZ regimens were at least as effective as MTX in improving signs and symptoms and physical function and in inhibiting joint damage.“
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als möglicherweise verzerrt eingeschätzt. Das eine TCZ Monotherapie einer MTX-Monotherapie nicht statistisch signifikant überlegen ist, wäre eine zu diskutierende Schlussfolgerung. Die Ergebnisse der patient-related Outcomes sind weniger überzeugend und werden im Paper nicht diskutiert. Bei 82% der Patienten war MTX mit  $\geq 20$ mg/Woche dosiert, ggf. eingeschränkte Übertragbarkeit auf klinischen Alltag.

## B. Evidenz JAK-Inhibitoren

### a. Tabelle: Übersicht der Evidenz JAK-Inhibitoren in der Therapie der RA

Baricitinib													
	Population	Phase, Design	Pat. (n)	Dauer RA Jahre (SD)	Baseline DAS28-ESR (SD)	Prim. Endpunkt	Vergleichs (Vgl.)-Arm	ACR20 Vgl.-Arm Wo.24	Baricitinib Arme	ACR20 Baricitinib 4mg Wo.24	p-Wert ACR20 vs. Vgl.arm	ACR50 Baricitinib 4mg Wo.24	ACR70 Baricitinib 4mg Wo.24
<b>RA-BEGIN</b> Fleischmann et al. 2017[13]	DMARD-naive	III, non-inferiority	584	1,3-1,9 (2,7-4,0)	6,6 (0,9-1,0)	ACR20 (Wo.24)	1) MTX	62%	2) Bari-Mono 3) Bari + MTX	2) 77% 3) 78%	2) ** 3) ***	1) 43% 2) 60% 3) 63%	1) 21% 2) 42% 3) 40%
<b>RA-BUILD</b> Dougados et al. 2017[8]	csDMARD-IR	III, superiority	684	7-8 (8)	6,2-6,3 (0,9-1,0)	ACR20 (Wo.12)	1) PBO + csDMARD	1) 42%	2) Bari 2mg + csDMARD 3) Bari 4mg + csDMARD	1) 61%, 2) 65%	2) vs 1) *** 3) vs 1) ***	1) 22% 2) 42% 3) 44%	1) 8% 2) 25% 3) 24%
<b>RA-BEAM</b> Taylor et al. 2017[39]	MTX-IR	III, seq. superiority	1305	10 (9)	6,4-6,5 (0,9-1,0)	ACR20 (Wo.24)	1) PBO+MTX 2) ADA+MTX	1) 37% 2) 66%	3) Bari + MTX	3) 74%	vs 1) *** vs 2) * 2) vs 1) ***	1) 19% 2) 45% 3) 51%	1) % 2) % 3) %
<b>RA-BEACON</b> Genovese et al. 2016[14]	TNFI-IR	III, superiority	527	14 (8-10)	6,6-6,7 (0,9-1,1)	ACR20 (Wo.12)	1) PBO + csDMARD	1) 27%	2) Bari 2mg + csDMARD 3) Bari 4mg +csDMARD	2) 45%, 3) 46%	2) vs 1) *** 3) vs 1) ***	1) 13% 2) 23% 3) 29%	1) 3% 2) 13% 3) 17%
Tofacitinib													
Studie	Population	Design	Pat. (n)	Dauer RA Jahre (SD)	Baseline DAS28-ESR (SD)	Prim. Endpunkt	Vergleichs-Arm	ACR20 Vergleichs-Arm Wo 12/24	Tofacitinib Arme	ACR20 Tofa 5/10mg bid	p-Wert vs. Vgl.arm	ACR50 Woche 24	ACR70 Woche 24
<b>ORAL start</b> Lee EB et al. 2014[27]	DMARD-naive	III, superiority	958	2,9-3,4	6,5-6,6	ACR70, SvH (Wo.24)	1) PBO + MTX	<u>Wo. 24:</u> 1) 50,5%	2) Tofa 5 mg bid 3) Tofa 10 mg bid	2) 71% 3) 76%	2) vs 1) ** 3) vs 1) **	1) 27% 2) 47% 3) 56%	1) 12% 2) 26% 3) 38%
<b>ORAL solo</b> Fleischmann R et al. 2012[11]	DMARD-IR	III	611	8	6,7	ACR20, HAQ-DI, DAS28 (ESR)-REM (Wo.12)	MTX + 1) PBO - Switch to a) Tofa 5 mg bid b) Tofa 10mg bid nach 12 Wo.	<u>Wo.12:</u> 1) 27	MTX + 2) Tofa 5 mg bid 3) Tofa 10 mg bid	<u>Wo.12:</u> 1) 60% 2) 66%	2), 3) vs 1): ***	1) 12% 2) 31% 3) ?	1) 15% 2) 6%

<b>ORAL sync</b> Kremer et al 2013[25]	DMARD-IR	III superiority	792	8,1-10,2 (0,3-49)	6,1-6,4 (1,0-1-1)	ACR20, HAQ- DI, DAS28-ESR (Wo.24)	1) PBO switch to 1) Tofa 5 mg bid 2) Tofa 10mg bid nach 12 Wo, falls keine 20% TJC+SJC Besserung	<u>Wo.24:</u> 1) 31% (NRI)	2) Tofa 5 mg bid 3) Tofa 10 mg bid	2) 52% 3) 56% (NRI)	2) vs 1) *** 3) vs 1) ***	1) 13% 2) 34% 3) ?%	1) 3% 2) 13% 3) ?%
<b>ORAL scan</b> vd Heijde et al. 2013[40]	DMARD-IR	III, superiority	797	8,9-9,5 (0,3-43,5)	6,3	ACR20 HAQ- DI, DAS28- REM (Wo.24)	1) PBO switch to 1) Tofa 5 mg bid 2) Tofa 10mg bid nach 12w, falls keine 20% Verbesserung)	<u>Wo.24:</u> 1) 25,3%	3) Tofa 5 mg bid 4) Tofa 10 mg bid	2) 52% 3) 62%	3) vs 1) *** 4) vs 1) ***	1) 8% 2) 32% 3) 44%	1) 1% 2) 15% 3) 22%
<b>ORAL standard</b> v.Vollenhov en et al. 2012[42]	MTX-IR	III	717	6,9-9,0	6,3-6,6	ACR20 (Wo.24) HAQ- DI Wo. 12, DAS28 (ESR)- REM (Wo.24)	MTX + 1) PBO - Switch to a) Tofa 5 mg bid b) Tofa 10mg bid nach 12 Wo., falls keine 20% TJC+SJC Besserung - sicherer Switch nach 6 Monaten 2) MTX+ADA	<u>Wo. 24:</u> 1) 28,3 2) 47,2	3) MTX+ Tofa 5 mg bid, 4) MTX + Tofa 10 mg bid	<u>Wo. 24:</u> 3) 51,5 4) 52,6	2), 3), 4) vs 1): ***	nicht in Publikati on	nicht in Publikat ion
<b>ORAL strategy</b> Fleischmann et al 2017[12]	MTX-IR	III ,non- inferiority/s uperiority sequentuell	1146	5,4-6,1		ACR50 Mo. 6	1) MTX+ADA	<u>Wo. 24:</u> 1) 71%	2) Tofa 5 mg bid, 3) MTX + Tofa 5 mg bid	<u>Wo. 24:</u> 2) 65% 3) 73%	2) vs 1) <0,0001 3) vs 1) n.s. 0,0512	1) 38% 2) 46% 3) 44%	1) 18% 2) 25% 3) 21%
<b>ORAL step</b> Burmester et al 2013[2]	TNFi-IR	nicht angegeben	399	11,3-13,0	6,4-6,5 (0,9-1,1)	ACR20 HAQ- DI, DAS28 (ESR)-REM (Wo.24)	1) MTX + PBO Switch zu 1) Tofa 5 mg bid 2) Tofa 10mg bid nach 12 Wo., keine 20% TJC+SJC Besserung	<u>Wo.12:</u> 32%	3) MTX+ Tofa 5 mg bid, 4) MTX + Tofa 10 mg bid	<u>Wo.12:</u> 1) 55% 2) 64%	3) vs 1) * 4) vs 1) ***	1) 11% 2) 35% 3) 37%	1) 2% 2) 14% 3) 18%

b) RoB-Bewertungen der Evidenz zu Baricitinib

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants, and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)		Incomplete outcome reporting (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
				primary endpoint	secondary endpoint			
RA BEGIN Fleischmann AR 2017 [13]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
RA BUILD Dougados ARD 2017 [8]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
RA BEAM Taylor NEJM 2017 [39]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
RA BEACON Genovese NEJM 2016 [14]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

--

c) Evidenztabelle Baricitinib – RA BEGIN

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
RA BEGIN Fleischman n AR 2017 <sup>[13]</sup>	RCT, 4:3:4	<b>insgesamt</b>	baricitinib monotherapy (4 mg 1x/d)	oral MTX mono 1x/Week	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> noninferiority ACR20 response rate (week 24) <b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>klinisch:</b> SDAI CDAI DAS28 ACR20/50/70 HAQ-DI MCID  <b>Radiologisch:</b> modified-van der Heijde Sharp score (SHS)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> ACR20 response rate Baricitinib mono 77% versus MTX mono 62%; p<0.01  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Baricitinib Mono- als auch Kombinationstherapie mit MTX waren einer MTX Monotherapie hinsichtlich ACR 20/50/70, SDAI, CDAI, DAS 28 low disease activity und remission sowie HAQ- DI überlegen  Im Baricitinib+MTX Kombinationstherapiearm ähnliche klinische Wirksamkeit wie im Baricitinib Monotherapiearm  Baricitinib+MTX Kombinationstherapiearm ware dem MTX Monotherapiearm in der radiologischen Progression überlegen (van der Heijde Sharp score)	
		<b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis who had received no or minimal conventional synthetic disease- modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and who were naive to biologic DMARDs. <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 584 (mITT) <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>week24</sub> = 470 (80.5%)	combination of baricitinib and MTX	MTX was initiated at 10 mg/week and, if tolerated, increased to 20 mg/week by week 8.)			
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>MTX</sub> = 210 Drop-out: 49 (23%) N <sub>baricitinib</sub> = 159 Drop-out: 23 (14%) N <sub>baricitinib+MTX</sub> = 215 Drop-out: 42 (20%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> Patienten im Kombinationstherapiearm waren etwas jünger, sonst keine wesentlichen Unterschiede					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** " Baricitinib alone or in combination with MTX demonstrated superior efficacy with acceptable safety compared to MTX monotherapy as initial therapy for patients with active RA"
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt. Es muss eine hohe Drop-out Quote von 14% im Baricitinib -Arm, 20% im Kombinationstherapiearm und 23% im MTX-Arm beachtet werden, welche zu einem Verzerrungseffekt geführt haben könnte. Es wurden jedoch adäquate statistische Methoden für fehlende Daten eingesetzt.



RA-BUILD

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
RA BUILD Dougados ARD 2016 <sup>[8]</sup>	RCT, 1:1:1	<b>insgesamt</b>	baricitinib monotherapy (2 mg 1x/d)	Placebo	Familienweise hierarchischer Test + Benjamini-Hochberg procedure  <b>Primäre Zielgröße:</b> - ACR20 response rate (week 12)  <b>Wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> - DAS28-CRP - HAQ-DI - SDAI<3.3  - Morgensteifigkeit (Schweregrad & Dauer), Schmerz, Müdigkeit (NRS)  <b>Weitere Endpkt.:</b> ACR20/50/70 CDAI / SDAI HAQ-DI MCID  <b>Radiologisch:</b> modified-van der Heijde Sharp score (SHS, week 24)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> <u>ACR20 response rate</u> Baricitinib 4mg 62% versus Placebo 39%; p<0.001  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Sowohl Baricitinib 4mg als auch Baricitinib 2mg waren in allen für α-Fehler adjustierten sek. Endpunkten Placbo überlegen (Baricitinib 2mg nur für ACR20,HAQ- DI,DAS28-CRP und SDAI für α-Fehler adjustiert)  Sowohl Baricitinib 4mg als auch Baricitinib 2mg zeigten eine Überlegenheit für die weiteren exploratorischen Endpunkte als auch die radiologische Progression; bezüglich letzterer ist Baricitinib 4mg möglicherweise effektiver als Baricitinib 2mg (kein direkter Vergleich)	Erniedrigung der Neutrophilen unter Baricitinib, Erhöhung von Thrombozyten, Transaminasen , Serum Kreatinin CK und LDL/HDL unter Baricitinib
		<b>Patienten:</b> biologic DMARD- naive patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to ≥1 conventional DMARDs  <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 684  <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>week24</sub> = 470 (80.5%)	baricitinib monotherapy (4 mg 1x/d)				
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>baricitinib2mg</sub> = 229 Drop-out: 20 (8.7%) N <sub>baricitinib4mg</sub> = 227 Drop-out: 24 (10.6%) N <sub>Placebo</sub> = 228 Drop-out: 29 (22.7%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> keine wesentlichen Unterschiede					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "baricitinib was associated with clinical improvement and inhibition of progression of radiographic joint damage"
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt.

**RA-BEAM**

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<b>RA BEAM Taylor NEJM 2017<sup>[39]</sup></b>	<b>RCT, 3:3:2</b>	<b>insgesamt</b>	1) baricitinib monotherapy (4 mg 1x/d)	2) placebo (switched to baricitinib after 24 weeks)  3) adalimumab 40mg biweekly	<b>Primäre Zielgröße:</b> - ACR20 response rate (week 12)  <b>Wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> - DAS28-CRP - HAQ-DI - SDAI<3.3  <b>Radiologisch:</b> Mean total Sharp score (mTSS, week 24)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> <u>ACR20 response (week12)</u> Baricitinib 4mg 70% versus Placebo 40%; p<0.001  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Baricitinib 4mg war in allen für $\alpha$ -Fehler adjustierten sek. Endpunkten (DAS28-CRP, HAQ-DI, SDAI<3.3) dem Placebo überlegen  <u>mTSS change from baseline to week 24</u> Baricitinib 4mg 0.41 vs. Placebo 0.90; P<0.001  <u>Comparison to adalimumab</u> Baricitinib 4mg was superior to adalimumab at week 12 for the ACR20 response (adalimumab 61%, difference between groups 9%, 95%CI 2% to 15%; noninferiority margin of 12%) and DAS28-CRP at week 12 (-2.24 for baricitinib vs. -1.95 for	Erniedrigung der Neutrophilen unter Baricitinib, Erhöhung von Serum-Kreatinin und LDL unter Baricitinib
		<b>Patienten:</b> biologic DMARD-naive patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate  <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 1307 <b>Studienkomplettierer week 52</b> N <sub>week52</sub> = 1120 (85.7%)					
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>baricitinib4mg</sub> = 487 Drop-out: 60 (12.3%) N <sub>Placebo</sub> = 488 Drop-out: 81 (16.6%) N <sub>adalimumab</sub> = 330 Drop-out: 44 (13.3 %)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> keine wesentlichen Unterschiede					



ORAL Scan van der Heijde AR 2013 [40]	Low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
ORAL Standard van Vollenhoven NEJM 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
ORAL Strategy Fleischmann [42] ARD 2016	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
ORAL Step Burmester Lancet 2013 [2]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

a. leichte Ungleichverteilung bezüglich des Alters und der Begleittherapie hinsichtlich der Baselinecharakteristika; von Dosierung abhängige Drop-Out-Rate (16-22%), Verzerrungseffekt möglich; jedoch wurden adäquate statistische Methoden für fehlende Daten eingesetzt

e) Evidenztabelle zu Tofacitinib – ORAL-Start

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Bong Lee 2014 NEJM [27] [ORAL start]	RCT, 2:2:1	<b>insgesamt</b>	Tofacitinib 5mg 2x/d	MTX (dose incrementally increased to 20 mg per week over 8 weeks)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> modified Sharp/van der Heijde score (SHS) (month 6) ACR70 response rate (month 6) <b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>klinisch:</b> ACR20/50/70 HAQ-DI (month 3) DAS28-ESR <2.6 DAS28-ESR <3.2 Pat.-Activity-VAS Pat.-Pain-VAS FACIT-F	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> change in total SHS Tofacitinib 5mg 0.2 and Tofacitinib 10mg <0.1 versus MTX 0.8 (p<0.0001) ACR70 response Tofacitinib 5mg 25.5% and 37.7% versus MTX 12% (p<0.0001) change HAQ-DI Tofacitinib 5/10mg -0.40 (n.s. due to step-down procedure) and -0.54 vs placebo - 0.15 (p< 0.0001) DAS28-ESR) <2.6 Tofacitinib 5/10mg 7.2% (n.s. due to step- down procedure) and 16.0% vs placebo 1.6% (p< 0.0001) <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Tofacitinib 5mg und 10mg in allen sekundären Endpunkten gegenüber MTX überlegen zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 Signifikanter Anstieg von Serum- Kreatinin sowie LDL und HDL und signifikanter Abfall der Neutrophilen in Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo Erhöhte Herpes zoster Rate.	Herpes zoster developed in 31 of 770 patients who received tofacitinib (4.0%) and in 2 of 186 patients who received methotrexate (1.1%). Confirmed cases of cancer (including three cases of lymphoma) developed in 5 patients who received tofacitinib and in 1 patient who received methotrexate. Tofacitinib was associated with increases in creatinine levels and in low- density and high- density lipoprotein cholesterol levels.
		<b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis who had not previously received methotrexate or therapeutic doses of methotrexate <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 956 (mITT) <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>1.5years</sub> = 658 (68.8%)	Tofacitinib 10mg 2x/d				
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>Tofacitinib5mg</sub> = 373 Drop-out: 107 (28.7%) N <sub>Tofacitinib10mg</sub> = 397 Drop-out: 111 (28.3%) N <sub>MTX</sub> = 186 Drop-out: 80 (43%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b>					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "tofacitinib monotherapy was superior to methotrexate in reducing signs and symptoms of rheumatoid arthritis and inhibiting the progression of structural joint damage. The benefits of tofacitinib need to be considered in the context of the risks of adverse events"
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als gut eingeschätzt. Es muss jedoch eine hohe Drop-out Quote von 28-29% in den Tofacitinib-Armen und 43% im MTX-Arm beachtet werden, welche zu einem Verzerrungseffekt geführt haben könnte.

ORAL-solo

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Fleischmann NEJM 2012 [11] [ORAL Solo]	RCT, 4:4:1:1 double-blind	<b>insgesamt</b>	Tofacitinib 5mg 2x/d	Placebo (at month 3 switch to tofacitinib 5mg 2x/d)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> ACR20 response rate (month 3) HAQ-DI (month 3) DAS28-ESR <2.6 (month 3)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen (hierarchisch getestet):</b> ACR 20 Tofacitinib 5/10mg 59.8 % and 65.7% % versus placebo 26.7 %; p < 0.001	Serious infections developed in six patients who were receiving tofacitinib; elevations in low-density lipoprotein cholesterol levels and reductions in neutrophil counts  Von Dosierung abhängige Drop-Out / UAW-Rate.
		<b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 610 (mITT) <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>1.5years</sub> = 555 (90.9%)	Tofacitinib 10mg 2x/d	Placebo (at month 3 switch to tofacitinib 5mg 2x/d)	<b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>klinisch:</b> ACR20/50/70 HAQ-DI DAS28-ESR<3.2 FACIT-	change HAQ-DI Tofacitinib 5/10mg -0.50 and -0.57 vs placebo - 0.19 (p< 0.001)	
		<b>Pro Arm</b>				DAS28-ESR) <2.6 n.s.: Tofacitinib 5/10mg 5.6% and 8.7 % vs placebo 14.4% (p= 0.62 and p=0.10)	
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>Tofacitinib5mg</sub> = 243 Drop-out: 11 (4.5%) N <sub>Tofacitinib10mg</sub> = 245 Drop-out: 27 (11.0%) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib5mg</sub> = 61 Drop-out: 7 (11.5%) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib10mg</sub> = 61 Drop-out: 10 (16.4%)				<b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b>  Tofacitinib 5mg und 10mg ACR 50/70 überlegen zu Monat 3 überlegen; bei DAS28-ESR<3.2 nicht überlegen	
		<b>Patientencharakteristika:</b> wesentlicher Altersunterschied von 2 Jahren, geringe Unterschiede des Begleittherapie					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "In patients with active rheumatoid arthritis, tofacitinib monotherapy was associated with reductions in signs and symptoms of rheumatoid arthritis and improvement in physical function"
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als hoch eingeschätzt. Hinsichtlich der Baselinecharakteristika zeigt sich eine leichte Ungleichverteilung bezüglich des Alters und der Begleittherapie. Es muss eine erhöhte Drop-out Quote von 16-

22% in den Tofacitinib-Armen beachtet werden, welche zu einem Verzerrungseffekt geführt haben könnte. Es wurden jedoch adäquate statistische Methoden für fehlende Daten eingesetzt.



## Oral Sync

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<b>Kremer</b> <b>Annals of</b> <b>Int. Medicine</b> <b>2013 [25]</b> <b>[Oral Sync]</b>	<b>RCT, 4:4:1:1</b> double-blind	<b>insgesamt</b> <b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to DMARD therapy <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 795 <b>Studienkomplettierer week 52</b> N <sub>week52</sub> = 656 (82.5%)	1) tofacitinib (5 mg 2x/d) plus DMARD  2) tofacitinib (10 mg 2x/d) plus DMARD	3) placebo plus DMARD mit Eskalation auf tofacitinib (5 mg 2x/d) plus DMARD  4) placebo plus DMARD mit Eskalation auf tofacitinib (10 mg 2x/d) plus DMARD	<b>Primäre Zielgröße:</b> - ACR20response rate (month 6) - DAS28ESR <2.6 - HAQ-DI  <b>Wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> - ACR50/70 - DAS28ESR - FACIT-F	<b>Ergebnisse der primären Zielgröße:</b> <u>ACR20 (month 6) difference from placebo (95% CI)</u> 1 vs 3/4 21.2% (12.2% to 30.3%; <i>p</i> <0.001) 2 vs 3/4 25.8% (CI, 16.8% to 34.8%; <i>p</i> <0.001)  <u>DAS28ESR &lt;2.6 difference from placebo (95% CI)</u> 1 vs 3/4 5.8% (1.7% to 9.9%; <i>p</i> =0.005) 2 vs 3/4 9.9% (5.3% to 14.5%; <i>p</i> <0.001)  <u>HAQ-DI difference from placebo (95% CI)</u> 1 vs 3/4 -0.28 (-0.37 to -0.19; <i>p</i> <0.001) 2 vs 3/4 -0.37 (-0.46 to -0.29; <i>p</i> <0.001)	Hohe Drop-Out Raten
		<b>Pro Arm</b>					
		N <sub>tofacitinib5mg</sub> = 318 Drop-out: 54 (17%) N <sub>tofacitinib10mg</sub> = 318 Drop-out: 66 (20.8%) N <sub>Placebo</sub> = 79+80 = 159 Drop-out: 8+7 = 15 (9.4%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> Ungleiche Verteilung für vorherige Biologikatherapie und Anzahl aktueller DMARD-Komedikation					

### Zusammenfassende Beurteilung:

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "Tofacitinib improved disease control in patients with active RA despite treatment with nonbiologic DMARDs, primarily methotrexate."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als hoch eingeschätzt. Bei hoher Drop-Out Rate wurden adäquate stat. Methoden für missing values eingesetzt. Die meisten Patienten erhielten MTX als DMARD. Es erfolgte jedoch keine Stratifizierung für DMARDs, so dass durch eine ungleiche Verteilung der Komedikation ein Verzerrungsrisiko besteht.

## Oral Scan

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<b>Van der Heijde 2013 [AR] [40]</b> [Oral Scan]	RCT, 4:4:1:1	<b>insgesamt</b> <b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 797 (mITT) <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>1.5years</sub> = 643 (80.7%) <b>Pro Arm</b> <b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>Tofacitinib5mg</sub> = 321 Drop-out: 71 (22.1%) N <sub>Tofacitinib10mg</sub> = 316 Drop-out: 51 (16.1%) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib5mg</sub> = 81 Drop-out: 17 (21%) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib10mg</sub> = 79 Drop-out: 15 (19%) <b>Patientencharakteristika:</b>	Tofacitinib 5mg 2x/d  Tofacitinib 10mg 2x/d	Placebo (to Tofacitinib 5mg 2x/d)  Placebo (to Tofacitinib 5mg 2x/d)  (at month 3, nonresponder placebo-treated patients were advanced in a blinded manner to receive tofacitinib as indicated above; remaining placebo-treated patients were advanced at 6 months)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> ACR20 response rate (month 6) modified Sharp/van der Heijde score (SHS) (month 6) HAQ-DI (month 3) DAS28-ESR) <2.6 (month 6) <b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>klinisch:</b> ACR20/50/70 <b>FACIT-F</b> <b>Radiologisch:</b> modified-van der Heijde Sharp score (SHS)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> ACR 20 Tofacitinib 5/10mg 51.5% and 61.8% versus placebo 25.3%; p < 0.0001 change in total SHS Tofacitinib 5/10mg 0.12 and 0.06 versus placebo 0.47 p= 0.0792 and p< 0.05 change HAQ-DI Tofacitinib 5/10mg -0.40 (n.s. due to step-down procedure) and -0.54 vs placebo - 0.15 (p< 0.0001) DAS28-ESR) <2.6 Tofacitinib 5/10mg 7.2% (n.s. due to step-down procedure) and 16.0% vs placebo 1.6% (p< 0.0001) <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Tofacitinib 5mg und 10mg ACR 50/70 überlegen zu Monat 6 Signifikanter Anstieg von Serum-Kreatinin sowie LDL und signifikanter Abfall der Neutrophilen in Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo	

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "tofacitinib inhibits progression of structural damage and improves disease activity in patients with RA who are receiving MTX."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als sehr gut eingeschätzt.

Oral Standard

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Vollenhoven, NEJM 2013 [42] [Oral Standard]	RCT, 4:4:4:1:1 double-blind, head-to-head	<b>insgesamt</b>	1) tofacitinib (5 mg 2x/d)	4) Placebo (at month 3 blinded rescue switch to tofacitinib 5mg 2x/d)	<b>Primäre Zielgröße:</b> - ACR20 response rate (month 6) - HAQ-DI month 3 - DAS28 <2.6 month 3  <b>Wichtige sekundäre Zielgrößen:</b> ACR50/70 change of DAS28-ESR und HAQ-DI	<b>Ergebnisse der primären Zielgröße:</b> <u>ACR20 response (month 6)</u> 1) 51.5% 2) 52.6% 3) 47.2% 4/5) 28.3% 1 vs 3, p<0.001 2 vs 3, p<0.001 1 vs 4/5, p<0.001 2 vs 4/5, p<0.001  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Gleiches Bild für die sek. Endpunkte ACR 50/70 sowie DAS28-ESR und HAQ-DI  Schnelles Therapieansprechen innerhalb eines Monats unter Tofacitinib (significant difference in ACR 20 and ACR 50 responses with each tofacitinib treatment as compared with placebo was noted after 1 month pP≤0.001 for all comparisons)	Kein rad. Endpunkt hohe Drop-Out Raten, Dosisunabhängig
		<b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate	2) tofacitinib (5 mg 2x/d)	5) Placebo (at month 3 blinded rescue switch to tofacitinib 5mg 2x/d)			
		<b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 717 <b>Studienkomplettierer week 52</b> N <sub>week52</sub> = 930 (81.2%)	3) adalimumab 40mg biweekly				
		<b>Pro Arm</b> N <sub>tofacitinib5mg</sub> = 204 Drop-out: 54 (26.5%) N <sub>tofacitinib10mg</sub> = 201 Drop-out: 43 (21.4%) N <sub>adalimumab</sub> = 204 Drop-out: 42 (20.6 %) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib5mg</sub> = 56 Drop-out: 9 (16.1%) N <sub>Placebo=&gt;Tofacitinib10mg</sub> = 52 Drop-out: 13 (25%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> keine wesentlichen Unterschiede					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "In patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate, tofacitinib was significantly superior to placebo and was numerically similar to adalimumab in efficacy."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt. Bezüglich der erhöhten Drop-out Rate wurden adäquate statistischen Methoden zur Imputation eingesetzt.

## Oral Strategy

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Fleischmann Lancet 2017 4] [Oral Strategy]	RCT, 1:1:1 double-blind, head-to-head	<b>insgesamt</b>	1) tofacitinib monotherapy (5 mg 2x/d)	3) adalimumab 40mg biweekly plus MTX	<b>Primäre Zielgröße:</b> - ACR50 response rate (month 6, non- inferiority margin 13.0%)	<b>Ergebnisse der <u>primären Zielgröße:</u></b> <u>ACR50 response (month 6)</u> 1) 147 (38%) 2) 173 (46%) 3) 169 (44%)	Kein rad. Endpunkt hohe Drop-Out Raten
		<b>Patienten:</b> biologic DMARD- naive patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 1146 <b>Studienkomplettierer week 52</b> N <sub>week52</sub> = 930 (81.2%)	2) tofacitinib (5 mg 2x/d) plus MTX	<b>Wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> - ACR20/70 - DAS28ESR/CRP - SDAI ≤3.3 - CDAI ≤2.8; - DAS28 <2.6 - SDAI ≤11 - CDAI ≤10 - DAS28<3.2 - HAQ-DI	<b>Nicht-Unterlegenheit für Tofa+MTX vs ADA+MTX:</b> 2 vs 3) 2%; 98%CI -6; 11		
		<b>Pro Arm</b>					
		N <sub>tofacitinib</sub> = 384 Drop-out: 69 (18%) N <sub>tofacitinib +MTX</sub> = 376 Drop-out: 73 (19.4%) N <sub>adalimumab+MTX</sub> = 386 Drop-out: 74 (19.2 %)					
		<b>Patientencharakteristika:</b> keine wesentlichen Unterschiede				<b>Wichtige Ergebnisse der <u>sekundären Zielgrößen:</u></b>  Bei allen sek. Endpunkten zeigte sich ein dem primären Endpunkt vergleichbares Bild (Kombinationstherapiearme ähnliche Daten, Tofacitinib Monotherapie den beiden Kombinationstherapiearmen unterlegen)	

--	--	--	--	--	--	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "Tofacitinib and methotrexate combination therapy was non-inferior to adalimumab and methotrexate combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate in this trial. Tofacitinib monotherapy was not shown to be non-inferior to either combination."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt. Bezüglich der erhöhten Drop-out Rate wurden adäquate statistischen Methoden zur Imputation eingesetzt.

Oral Step

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<b>Burmester 2013</b> <b>[Lancet] [2]</b> <b>ORAL step</b>	<b>RCT, 2:2:1:1</b>	<b>insgesamt</b>	MTX + Tofacitinib 5mg 2x/d	MTX+Placebo (to Tofacitinib 5mg 2x/d)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> ACR20 response rate (month 3) HAQ-DI (month 3) DAS28-ESR <2.6 (month 3)  <b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>klinisch:</b> ACR20/50/70 DAS28-CRP/ESR ACR/EULAR activitix index Pat.-Pain-VAS SDAI FACIT-F*	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> ACR20 response MTX+ Tofacitinib 5/10mg 41.7% and 48.1% vs MTX+Placebo 24.4 % (p=0.0024 and p<0.0001) change HAQ-DI MTX+ Tofacitinib 5/10mg -0.43 and -0.46 vs MTX+Placebo -0.18 (p<0.0001 and p<0.0001) DAS28-ESR <2.6 MTX+ Tofacitinib 5/10mg 6.7% and 8.8% vs MTX+Placebo 1.7% (p=0.0496 and p<0.0105)  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> MTX+Tofacitinib 5mg/10mg in ACR20/50/70, HAQ-DI, DAS28<3.2, SDAI und ACR/EULAR resonse gegenüber MTX+Placebo zu Monat 3 überlegen  (*FACIT-F Daten werden in Publikation und Appendix nicht berichtet)	Signifikanter Anstieg von LDL und HDL und signifikanter Abfall der Neutrophilen in Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo
		<b>Patienten:</b> patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 399 (mITT) <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>month3</sub> = (68.8%)	MTX + Tofacitinib 10mg 2x/d	MTX+Placebo (to Tofacitinib 5mg 2x/d)			
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> N <sub>MTX+ofacitinib5mg</sub> = 133 Drop-out: 26 (19.5%) N <sub>MTX+Tofacitinib10mg</sub> = 134 Drop-out: 31 (23.1%) N <sub>MTX+Placebo=&gt;MTX+Tofacitinib5mg</sub> = 66 Drop-out: 13 (19.7%) N <sub>MTX+Placebo=&gt;MTX+Tofacitinib10mg</sub> = 66 Drop-out: 18 (27.3%)	(at month 3, placebo-treated patients were to either tofacitinib 5 mg twice a day or 10 mg twice a day)				
		<b>Patientencharakteristika:</b>					



**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "In this treatment-refractory population, tofacitinib with methotrexate had rapid and clinically meaningful improvements in signs and symptoms of rheumatoid arthritis and physical function over 6 months with manageable safety. Tofacitinib could provide an effective treatment option in patients with an inadequate response to TNFi."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als gut eingeschätzt. Es muss jedoch eine hohe Drop-out Quote von ca. 19-27% in den Studien-Armen beachtet werden, welche zu einem Verzerrungseffekt geführt haben könnte. Die Drop-out Raten waren im Tofacitinib 10mg-Armen etwas höher.

**C. Übersicht Evidenz Treat to Target (T2T)**  
**a. RoB-Bewertungen T2T**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants, and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)		Incomplete outcome reporting (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
				primary endpoint	secondary endpoint			
Dale ARD 2016 [6]	unclear	low risk	high risk	low risk	low risk	unclear	low risk	unclear
Haarvardsholm BMJ 2016 [18]	low risk	low risk	high risk	high risk	high risk	unclear	high risk	low risk
Kuusaloa SJR 2015 <sup>a)</sup> [26b]	unclear	unclear	high risk	high risk	high risk	unclear	high risk	high risk
Smolen Lancet 2014 [34]	low risk	low risk	high risk	low risk	unclear	low risk	unclear	high risk
Rantalaiho ARD 2014 <sup>b)</sup> [31]	Unclear	unclear	high risk	high risk	low risk	unclear	low risk	high risk

a. als RCT bezeichnet, jedoch eher als retrospektive Kohortenstudie (post hoc Analyse einer früheren RCT) einzustufen

b. steht im Zusammenhang mit Kuusaloa SJR 2015; aufgrund der nach Publikation veröffentlichten zusätzlichen Informationen zur Studie erfolgte eine Abwertung

	Study eligibility criteria	Identification and selection of studies	Data collection and study appraisal	Synthesis and findings	Overall bias in the review
Stoffer ARD 2016 [38]	low risk	high risk	high risk	not applicable	high risk

b. Evidenztabellen T2T

Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial

Referenz	Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		insgesamt						
Dale 2016 [ARD] [6]	RCT, 1:1 open-label	<b>Patienten:</b> new clinical diagnosis of RA or undifferentiated arthritis (UA) (defined as positive anti-cyclic citrillunated peptide (CCP) antibodies and ≥3 clinically swollen joints)		DMARD escalation decisions based upon a combined DAS28-ESR and musculoskeletal ultrasound (MSUS) assessment  <u><b>Erläuterung MSUS:</b></u> - undertaken when (i) DAS28 was >3.2 and <2 swollen joints or (ii) DAS28 was <3.2 - dorsal recesses of the index and middle PIP and MCP, radiocarpal, second and fifth	DMARD escalation decisions based upon the DAS28-erythrocyte sedimentation rate (ESR) score	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> DAS44 (M18) RAMRIS (M18)  <b>sekundäre Zielgröße(n):</b> <u><b>klinisch</b></u> HAQ, 44 Swollen joint count, Ritchie articular index, ESR, CRP, Patient global Health, Pain, Physician Global-Likert, EuroQoL5D-3L, ACR-Boolean remission, EULAR, ACR 20,	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> <u>DAS44 mean change M18</u> control -2.58 (95% CI -3.02 to -2.14), intervention -2.69 (95% CI -3.09 to -2.29), difference -0.1 (95% CI -0.7, 0.5) p=0.72  <u>RAMRIS mean change M18</u> control 1.0 (95% CI 0.0 to 2.0), intervention 0.5 (95% CI 0 to 1), difference 0.3 (95% CI -0.5, 1.0) p=0.33	fehlende Verblindung der Studienteilnehmer
		<b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 111  <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>Analyse</sub> = 101 (91%)						
		<b>Pro Arm</b>						
		<b>Interventions-Gruppe</b>  N <sub>Intervention.</sub> = 54 Drop-out: n= 4 (7,4%)	<b>Kontroll-Gruppe</b>  N <sub>Kontrolle</sub> = 57 Drop-out: n= 6 (10,5%)					

		<b>Patientencharakteristika:</b> Mehr Frauen in der Kontrollgruppe (57% vs 61%) Symptombdauer ca. 5 Monate ca. 2/3 RF od. CCP pos. DAS 44 baseline: 4,3-4,4	MTP joints bilaterally - active disease was defined as the presence of any PD in two joints		ACR 50 or ACR 70 response <u><b>Radiologisch</b></u> MRI RAMRIS (Erosionen, Synovitis, Osteitis), Modified sharp score, Anzahl DMARDs	Kein Unterschiede hinsichtlich ACR oder EULAR Response  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b> Mehr DMARDS in der Interventionsgruppe, höherer EuroQoL5D-3L in der Interventionsgruppe	
--	--	---	--	--	---	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „a MSUS-driven T2T strategy led to more intensive treatment, but was not associated with significantly better clinical or imaging outcomes than a DAS28-driven strategy“
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als hoch eingeschätzt. Es besteht ein Biasrisiko aufgrund fehlender Verblindung der Studienteilnehmer (der höhere EuroQoL5D-3L in der Interventionsgruppe könnte diesbezüglich beeinflusst sein).

**Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial**

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Rantalaiho [ARD] 2014 [31]	RCT, 1:1	<b>insgesamt</b>	FIN-RACo+INFL	FIN-RACo+PLA	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> proportion of patients in ACR and in disease activity score 28 remission at 5 years	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> <u>ACR-remission</u> FIN-RACo+INFL 60% (95%CI 44% to 74%) FIN-RACo+PLA 61% (95%CI 45% to 75%) (p=0.87)	
		<b>Patienten:</b> patients with early rheumatoid arthritis, naive for DMARDs, starting with MTX (max 25 mg/week), SSZ (max 2 g/day), HCQ (35 mg/kg/week), and prednisolone (7.5 mg/day) <b>Eingeschlossene Patienten</b>	MTX+SSZ+HCQ plus infliximab (3mg/kg)	MTX+SSZ+HCQ plus placebo			

		<p>N<sub>absolut</sub> = 99</p> <p><b>Ausgewertete Patienten</b></p> <p>N<sub>5years</sub>= 91 (91.9%)</p>			<p><b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b></p> <p><b>radiologisch:</b></p> <p>Sharp/van der Heijde score</p>	<p><u>DAS28 remission</u></p> <p>FIN-RACo+INFL 84% (95%CI 71% to 94%)</p> <p>FIN-RACo+PLA 89% (95% CI 76% to 96%) (p=0.51)</p> <p><b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b></p> <p>mean Sharp/van der Heijde scores changes from</p> <p>baseline to 5 years</p> <p>FIN-RACo+INFL 1.6 (95% CI 0.0 to 3.4)</p> <p>FIN-RACo+PLA 3.7 (95% CI 2.2 to 5.8) (p=0.13)</p>	
		<p><b>Pro Arm</b></p>					
		<p><b>Interventionsgruppen</b></p> <p>N<sub>FIN-RACo+INFL</sub> = 50</p> <p>Drop-out: 5 (10%)</p> <p>N<sub>FIN-RACo+PLA</sub> = 49</p> <p>Drop-out: 3 (6,1%)</p>					
		<p><b>Patientencharakteristika:</b></p>					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** " In early RA, targeted treatment with a combination of traditional DMARDs and prednisolone induces remission and minimises radiographic progression in most patients up to 5 years; adding initial infliximab for 6 months does not improve these outcomes."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als verzerrt eingeschätzt. Aufgrund der nach Abschluss der 2- und 5-Jahresanalysen der NEO-RACo-Studie in Folge publizierten Daten zur "physicians adherence" (siehe Kuusaloa SJR 2015) bestand wahrscheinlich ein Verzerrungseffekt durch eine mangelhafte Verblindung des Personals, welcher zu einer zwischen den randomisierten Behandlungsarmen ab Monat drei signifikant unterschiedlichen Adhärenz zum Studienprotokoll führte. Die höhere Adhärenz im Verum-Arm (FIN-RACo+INFL) hat sehr wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Therapieeffektes geführt. Insofern ist die bezüglich mean Sharp/van der Heijde dargestellte "Tendenz" zu Gunsten FIN-RACo+INFL verzerrt, und die Aussage "trend for fewer new erosive patients and for less need of consequent biologics and intra-articular injections in the original FIN-RACo+INFL group; all patients in drug-free remission belonged to this group" ohne Adjustierung für die unterschiedliche Patientenadhärenz kritisch zu bewerten. Durch die Richtung des Verzerrungseffektes wird die Schlussfolgerung, dass die Gabe von Infliximab für 6 Monate keinen Vorteil bringt, jedoch unterstützt.

**D. Übersicht Evidenz Biomarker/personalisierte Medizin**  
a. RoB-Bewertungen Biomarker/personalisierte Medizin

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants, and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)		Incomplete outcome reporting (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
				primary endpoint	secondary endpoint			
Hafström BMJ 2014 <sup>a</sup> [19]	high risk	low risk	high risk		high risk	high risk	high risk	high risk
Verschueren ART 2015 (low risk group of CareRA) <sup>b</sup> [45]	unclear	unclear	high risk	high risk	high risk	unclear	low risk	high risk
Conaghan ARD 2014 [5]	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	high risk	unclear	high risk
Weinblatt ART 2015 [47]	low risk	low risk	low risk	unclear	unclear	low risk	unclear <sup>c</sup>	low risk
Vital ARD 2015 [46]	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk	unclear	high risk
Detert ARD 2016 [7]	unclear	unclear	low risk	unclear	low risk	low risk	low risk	high risk
Kavanaugh ARD 2012 [24]	unclear	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk	low risk

a. insgesamt eher als eine retrospektive Studie (post hoc Analyse einer früheren RCT) einzustufen; eine Bewertung als non-RCT nach ACROBAT-NRSI / ROBINS-kann ggf. noch ergänzend vorgenommen werden

b. siehe ggf. auch Studie von Verschueren ARD 2016 (1-year data) der AG Krüger

c. Dateizuordnungsfehler auf dem Server des Journals

## b. Evidenztabelle Biomarker/personalisierte Medizin

### The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Conaghan ARD 2014 [ART] [5]	RCT, 1:1	<b>insgesamt</b>	open-label TCZ 8 mg/kg intravenously every 4 weeks in combination with either MTX (TCZ+MTX)	open-label TCZ 8 mg/kg intravenously every 4 weeks in combination with placebo (TCZ+PBO)	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> MRI OMERACT- RAMRIS - synovitis score - osteitis score - erosion score	<b>Ergebnisse der <u>primären</u> Zielgrößen:</b> larger mean improvements were observed in the TCZ+PBO group versus the TCZ+MTX group)  synovitis score: -3.35 vs -1.00 (statistical significant, 95% CI bars not overlapping) osteitis score; - 8.56 vs -2.31 (n.s.) erosion score: - 0,02 vs 0,48	Keine KM- Applikation und 0,2 Tesla MRT, somit potentielles Underrating.
		<b>Patienten:</b> biologic-naïve patients with RA who were methotrexate (MTX)-inadequate Responders and had active disease defined as a DAS28>4.4  <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 63  <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>week52</sub> = 47 (74.6%)					
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen</b> N <sub>TCZ + MTX</sub> = 31 Drop-out: 8 (25.8%) N <sub>TCZ+PBO</sub> = 32 Drop-out: 8 (25%)					
		<b>Patientencharakteristika:</b>					
					<b>sekundäre Zielgröße(n):</b>  <b>Klinisch:</b> Correlation between x-ray and MRI erosion score  DAS28 over 52 weeks	<b>Wichtige Ergebnisse der <u>sekundären Zielgrößen:</u></b>  Mit Korrelationskoeffizienten von r>0.8 relativ hohe Korrelation der MRI und nativradiologischen Erosionsmessungen	



						Ähnliche Reduktion der DAS28 im Verlauf.	
--	--	--	--	--	--	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** " This study provided an independent measure of synovitis, osteitis and erosion through MRI and confirmed that treatment with TCZ reduces inflammation in patients with RA.“
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als verzerrt eingeschätzt. Die Schlußfolgerung der Autoren kann ohne einen Kontrollarm ohne TCZ-Komedikation nicht getroffen werden, weil der Rückgang der Inflammation auch den natürlichen Verlauf widerspiegeln könnte. Das eine TCZ Monotherapie einer Kombinationstherapie mit MTX hinsichtlich radiologischem Outcome synovitis score statistisch überlegen und hinsichtlich der anderen Scores tendenziell überlegen ist, erscheint ungewöhnlich und lässt den Wert der Studienergebnisse zusätzlich hinterfragen. Die hohe Drop-Out Quote könnte zu diesem Ergebnis beigetragen haben.

**Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial**

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Verschuere n 2015 [ART] [45]	RCT, 1:1	<b>insgesamt</b>	COmbinatie therapie bij Reumatoïde Artritis (COBRA Slim): 15 mg of MTX weekly with a step-down scheme of daily oral GCs (30–20–12 mg, 5-10-7.5 and 5 mg of rednison). From W28, GCs were tapered on a weekly basis by	MTX tight step-up (MTX-TSU): 15 mg of MTX weekly, <u>no oral steroids allowed</u>  <b>Treat to Target approach</b> 1st step) a MTX dose increase to 20 mg weekly 2nd step) addition of 10 mg of leflunomide daily.	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> proportion of patients in remission at W16, defined as a DAS28(CRP) <2.6  <b>sekundäre Zielgröße(n):</b> <b>Klinisch:</b> DAS28 change Low disease activity	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> DAS28(CRP) < 2.6 at w 16 65.1% COBRA Slim group 46.8% MTX-TSU group reached remission (p=0.081)  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b>  Lediglich die Zahl der Patienten mit einem HAQ-Score von 0 war in der COBRA-Slim Gruppe	Neben der fehlenden Verblindung sind Randomisierung und Gruppenallokation geheimhaltung unklar. Die Studie ist eine Substudie einer low-risk-Gruppe, für die keine Poweranalyse vorgenommen
		<b>Patienten:</b> patients with early progressive rheumatoid arthritis, naive for MTX <b>Eingeschlossene Patienten</b> Nabsolut = 90 <b>Ausgewertete Patienten</b> Nweek 16= wird nicht angegeben					
		<b>Pro Arm</b>					
		<b>Interventionsgruppen</b> N COBRA Slim = 43 Drop-out: nicht angegeben N MTX-TSU = 47					

		Drop-out: nicht angegeben	leaving out one daily dose each week over a period of 6 weeks until complete discontinuation.	Intramuscular and intraarticular GC injections were allowed maximally every 8 weeks, except within 4 weeks preceding W16.	Good EULAR Response Moderate EULAR response HAQ change Clinical meaningful HAQ change HAC score = 0	statistisch signifikant höher (51.2% vs. 23.4%, P=0.006); für alle anderen sekundären Endpunkte ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei unterpowerter Studie zeigt sich eine Tendenz Richtung besserer Wirksamkeit in der COBRA Slim Gruppe	wurde. Die Studie erscheint unterpowerter. Es besteht eine leichte Gruppenungleichheit zu Baseline. Vermehrte Behandlungsmodifikationen in der MTX-TSU Gruppe könnten das Ergebnis beeinflusst haben.
		<p><b>Patientencharakteristika:</b> In der MTX-TSU-Gruppe wurden tendenziell vermehrt nächtliche Schmerzen und eine Morgensteifigkeit angegeben, während umgekehrt in dieser Gruppe niedrigere ESR und CRP Entzündungsmarker zu beobachten waren (eventuell beeinflusst durch niedrigeren Raucherstatus)</p>					

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "Efficacy scores did not differ at W16, which is probably due to the limited number of patients included in this substudy, as well as to a trend for more treatment modifications and GC injections in the MTX-TSU group."
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als verzerrt und unterpowerter eingeschätzt. Mit Einschränkung erscheint eine orale Glukokortikoidtherapie möglicherweise tendenziell zu einem besseren Ansprechen zu führen.

**E. Übersicht Evidenz Deeskalation**  
**a. RoB-Bewertungen Deeskalation**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants, and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)		Incomplete outcome reporting (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
				primary endpoint	secondary endpoint			
Emery NEJM 2014 [9]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk	high risk
Fautrel ARD 2016 [10]	low risk	low risk	high risk	high risk	high risk	unclear	high risk	low risk
Ghiti Moghadam AR 2016 [15]	low risk	unclear	high risk	high risk	high risk	low risk	high risk	low risk
Haschka ARD 2016 [20]	high risk	unclear	high risk	high risk	high risk	unclear	unclear	high risk
Huizinga ARD 2015 [22]	low risk	unclear	high risk	high risk	high risk	unclear	high risk	high risk
Smolen Lancet 2013 [36]	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Smolen Lancet 2014 [34]	low risk	low risk	high risk	low risk	unclear	low risk	unclear	high risk
van Herwaarden ARD 2015 [41]	low risk	low risk	high risk	high risk	high risk	low risk	unclear	high risk

Van Vollenhoven ARD 2016 [43]	unclear	unclear	unclear	low risk	unclear	unclear	high risk	high risk
----------------------------------	---------	---------	---------	----------	---------	---------	-----------	-----------

b. Evidenztabelle Deeskalation

Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis

Referenz	Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		insgesamt					
Emery 2014 [NEJM][9]	RCT, 1:1:1	<b>Patienten:</b> patients with early rheumatoid arthritis who had a remission while receiving full-dose etanercept-plus-methotrexate therapy  <b>Eingeschlossene Patienten</b> N <sub>absolut</sub> = 193  <b>Ausgewertete Patienten</b> N <sub>Analyse</sub> = 193 bzw. 144 (74,6%)*	Combination Therapy Etanercept 25mg + Methotrexate	<u>Kontrollgruppe 1</u> Methotrexate Alone  <u>Kontrollgruppe 2</u> Placebo	<b>Primäre Zielgröße(n):</b> proportion of patients with sustained remission (DAS28 of <2.6, no glucocorticoids administered between weeks 0 and 12)	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b> combination vs MTX 40/63 [63%] vs. 26/65 [40%] p=0.009 combination vs placebo 40/63 [63%] vs. 15/65 [23%] p<0.001  <b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b>	hohe Drop-Outraten, insbesondere in den Kontrollgruppen aufgrund fehlendem (3/15 in der MTX und 7/27 Drop-Outs in der Placebo-Gruppe)  bzw. nicht zufriedenstellendem
		Pro Arm					

		<p><b>Interventions-Gruppe</b></p> <p>N<sub>Intervention</sub> = 63 Drop-out: n= 7 (11,1%)</p>	<p><b>Kontroll-Gruppen</b></p> <p>N<sub>MTX</sub> = 65 Drop-out: n= 15 (23,1%)</p> <p>N<sub>Placebo</sub> = 65 Drop-out: n= 27 (41,5%)</p>			<p><b>sekundäre Zielgröße(n):</b></p> <p><u><b>klinisch</b></u></p> <p>mean change of DAS28, DAS28 remission (&lt;2.6) and low disease activity (<math>\leq 3.2</math>); ACR20, ACR50, ACR70, and ACR90 responses, ACR and EULAR remissio, HAQ-DI</p> <p><u><b>radiologisch</b></u></p> <p>Modified total Sharp score</p>	<p>Hinsichtlich klinischer Zielparameter zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinations- als auch MTX-Gruppe gegenüber dem Placebo-Arm;</p> <p>Hinsichtlich DAS 28 und SDAI zeigten sich klinisch relevante und stat. signifikante Überlegenheiten der Kombinationstherapie gegenüber dem MTX-Arm, jedoch weniger eindeutig hinsichtlich anderer klinischer Parameter und nicht hinsichtlich des HAQ-DI scores</p> <p>Hinsichtlich radiologischer Zielparameter (Modified total Sharp score) konnte kein klinisch relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen beobachtet werden</p>	<p>Therapieansprechen (11/15 in der MTX und 17/27 Drop-Outs in der Placebo-Gruppe).</p> <p>*Drop-Outs wurden in die statistische Analyse als non-responder einbezogen.</p>
<p><b>Patientencharakteristika:</b></p> <p>Pat. im Placeboarm erhielten mehr als doppelt so häufig DMARDs vor Studieneinschluss (26% vs. 13% bzw. 11% im Kombinationstherapie und MTX-Therapie Arm) und tendenziell häufiger Steroide (52% vs. 41% vs 29%). Der SDAI sowie Work productivity activity impairment (%) waren in der Placebo-Gruppe tendenziell schlechter (SDAI 2,5 vs. 1,7 bzw. 1,7; Work productivity activity impairment 16,8% vs 8,6% vs 10,0%).</p>								

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „(after treatment with ETN 50mg/week) continuing combination therapy at a reduced dose (i.e. ETN 25mg/week) resulted in better disease control than switching to methotrexate alone or placebo, but no significant difference was observed in radiographic progression“
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird aufgrund der Unterschiede in den Baselinecharakteristika insgesamt als verzerrt eingeschätzt.

**Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study)**

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Fautrel 2016 [ARD] [10]	RCT, 1:1	<b>insgesamt</b>	Spacing arm	Maintenance arm	<b>Primäre Zielgröße(n):</b>	<b>Ergebnisse der primären Zielgrößen:</b>	Keine Verblindung für klinische Outcomes.  Im paper basierte die primäre Auswertung auf der per protocol population. Im Appendix werden die PP und ITT analysen verglichen, hier ergibt sich kein wesentlicher Unterschied.  Die Patientenrekrutierung wurde wegen schwieriger Patientenrekrutierung
		<b>Patienten:</b> patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept or adalimumab at stable dose for $\geq 1$ year, in remission on 28-joint Disease Activity Score (DAS28) for $\geq 6$ months and stable joint damage <b>Eingeschlossene Patienten</b> $N_{\text{absolut}} = 144$ bzw. 138 <b>Ausgewertete Patienten (ITT)</b> $N_{1.5\text{years}} = 137$ (99.3%)	TNFi injections spacing by 50% every 3 months	regular TNFi injections	standardised difference of DAS28 slopes, based on a linear mixed-effects model	Equivalence of DAS28 slopes (interval set at $\pm 30\%$ ) standardised difference of 19% (95% CI -5% to 46%)	
		<b>Pro Arm</b>			<b>wichtige sekundäre Zielgröße(n):</b>	<b>Wichtige Ergebnisse der sekundären Zielgrößen:</b>	
		<b>Interventionsgruppen (ITT)</b> $N_{\text{Spacing}} = 64$ Drop-out: 0 (0%) $N_{\text{Maintenance}} = 74$ Drop-out: 1 (%)			<b>klinisch:</b> DAS 44 relapse defined as DAS28 > 2.6 with DAS28 increase > 0.6 HAQ SF-36 EQ-5D	Relapse was more common in the S-arm (76.6% vs 46.5%, $p=0.0004$ ).  no difference in structural damage progression.	
		<b>Patientencharakteristika:</b>			<b>Radiologisch:</b> modified-van der Heijde Sharp score (vSHS)		

					cost-effectiveness ratio		rung und mangelnder Gelder vorzeitig abgebrochen, daher erscheint die Studie unterpoweret.
--	--	--	--	--	--------------------------	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung:**

- **Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** " Tapering was not equivalent to maintenance strategy, resulting in more relapses without impacting structural damage progression"
- **Schlussfolgerung des Begutachters:** Die methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie wird insgesamt als verzerrt und unterpoweret eingeschätzt.

## Anhang III

### Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte der Konsensgruppe bzw. der Autoren der Leitlinie

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn <b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie <b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e						
Autoren		Dr. Rieke Alten	Prof. Dr. Marina Backhaus	Prof. Dr. Christoph Baerwald	Dr. Frank Behrens	Prof. Dr. Jürgen Braun
1	Berater- bzw. Gutachterstätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Amgen, Bayer-VitalL, Berli-Chemie, BMS, Chugai, Janssen, Medac, Mundipharma, MSD, Novartis, UCB, Pfizer, Roche, Sanofi, Eli Lilly	nein	Abbvie, Astra Zenica, Biogen, , BMS, Chugai, Genzyme, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, Shire, UCB	Abbvie, Amgen, Biotest, BMS, Celgene, Chugai, Genzyme, Janssen, Mundipharma, MSD, Pfizer, Roche, Sand	Abbvie, Amgen, Biogen, Boehringer, BMS, Celgene, Celltrion, Centocor, Epirus, Hospira, Janssen, MSD, Mundipharma., Novartis, UCB
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Amgen, Bayer-VitalL, Berli-Chemie, BMS, Chugai, Janssen, Medac, Mundipharma, MSD, Novartis, UCB, Pfizer, Roche, Sanofi, Eli Lilly	Abbvie, BMS, MSD, Roche, UCB, Novartis, Pfizer	Abbvie, Astra Zenica, Biogen, , BMS, Chugai, Genzyme, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, Shire, UCB	Abbvie, Amgen, Biotest, BMS, Celgene, Chugai, Genzyme, Janssen, Mundipharma, MSD, Pfizer, Roche, Eli Lilly, Sanofi	Abbvie, Amgen, Biogen, Boeh-ringer, BMS, Celgene, Celltri-on, Centocor., Chugai, EBEWE Pharma, Epirus, Hospira, Janssen,Medac, MSD, Mundipharma., Novartis, Pfizer(Wyeth),UCB, Roche, Sanofi-Aventis, UCB
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten	Die Forschungsdrittmittel werden ausschließlich an die Klinik geleistet	nein	nein	Forschungs-Förderung Roche, Chugai, Pfizer, Janssen, Abbvie	MSD, Novartis, Pfizer, Berlin-Chemie,



4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Amgen, BMS; Johnson & Johnson, Novartis jeweils unter 10000	nein	nein	Firmengründer und Anteilseigner der CRI GmbH für	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGRh; BDRh, BDI, VRA	nein	nein	nein	Vorstand der DGRh
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Schlosspark Klinik, Berlin	Park-Klinik Weissenau ab 1.10.2014 ; Charite Med.-Klinik mit SP	Universität Leipzig	Goethe-Universität Frankfurt, Fraunhofer IME, Projektgruppe TMP, Frankfurt, CMI Centrum für Innovative	Rheumazentrum Rohrgebiet, Elisabethgruppe GmbH, Herne

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn <b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie					
Autoren		Prof. Dr. Harald Burkhardt	Prof. Dr. Gerd-R. Burmester	Dr. Jacqueline Detert	Prof. Christoph Fiehn
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Mitarbeit in diversen Advisory-Boards: Abbvie, Baxalta, BMS, Chugai, Jannssen-Cilag, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB	Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche, UCB	UCB-Advisory-Board Fast Trial, Astra Zeneca Studienplanung	Advisory Board: Celgene, Lilly, Pfizer, Medac, MSD, Sanofi
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Vortragstätigkeiten: Abbvie, BMS, Chugai, Jannssen-Cilag, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, UCB. Autorenschaften: Chugai/Roche im Rahmen des Editorial Boards von „rheumatologisch“	Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche, UCB	Intensivkurs klinische Studien für Prüf- und Studienpersonal bis 2014	Vortragstätigkeiten: Abbvie, Jansen, Lilly, MSD, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Projektförderung im Rahmen eines kompetitiv ausgeschrieben und durch international besetzte Expertengremien begutachteten	Pfizer, Roche, UCB	Pfizer-Förderpreis 2008	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein

5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Firmengründer und Anteilseigner der CRI GmbH für klinische Studien	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGRh, Hochschullehrerverband	DGRh	DGRh, DGIM, DGQ, BDI	Vorstand BDRh Baden-Württemberg
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein		nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Klinikum der Wolfgang- Goethe Universität, Nebentätigkeit: Fraunhofer Gesellschaft	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Charité – Universitätsmedizin Berlin	ACURA-Kliniken Baden-Baden (bis 1.3.2017, danach selbstständig)

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn						
<b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie						
<b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e						
Autoren	Prof. Dr. Markus Gaubitz	Prof. Dr. Angela Gause	Prof. Dr. Erika Gromnica-Ihle	PD Dr. Julia Holle	PD Dr. Christof Iking-Konert	Prof. Dr. Herbert Kellner

1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Janssen, Medac, Pfizer, Sanofi, Servier	nein	nein	Wiss. Beirat E. Akademie der DGIM	Advisory Board: Roche, Novartis, Janssen, Chugai	Abbvie, MSD, UCB, Pfizer, Medac, Hospira, Mundipharma, Janssen
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Vorträge: Abbvie, Amgen, BMS, Boehringer, Chugai, Celgene, Grünental, Hexal, Janssen, Medac, MSD,	Vortragshonorare BMS (ca. 2000 €), UCB (ca. 1000 €)	nein	nein	Vorträge und Kongresse Chugai, ROche, Novartis, Pfizer, GSK, Actelion, UCB	Abbvie, MSD, UCB, Roche, Pfizer, Hospi-ra, Mundipharma, Janssen
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	NIS der Firmen, Abbvie, BMS, Pfizer, UCB	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGRh, BDI	DGRh, ACR, BDRh, DGIM, BDI	DGRh, Präsidentin Deutsche Rheuma-Liga e.V.	DGIM, DGRh, BDRh	DGRh, BDRh	DGRh, DGVS

8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Selbständig in Praxis	MVZ Rheumatologie & Autoimmunerkrankheiten, aktuell 1/4 Stelle; selbständig	Rentnerin	Klinikum Bad Bramstedt bis 12/2015; seither selbständig	Universitätsklinikum Hamburg, MVZ des UKE Hamburg, seit 1.1.2016 Klinikum Bad Bramstedt	Seit 2004 in Praxis niedergelassen

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn <b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie <b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e					
Autoren		Prof. Dr. Andreas Krause	Prof. Dr. Klaus Krüger	Prof. Dr. Jens Kuipers	Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, BMS, Chugai, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche	Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Roche	Abbvie, Actelion, BMS, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB	Abbvie, Astra Zenica, BMS, Chugai, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Berlin-Chemie, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB	Abbvie, BMS, Medac, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, UCB	Abbvie, Actelion, Berlin-Chemie, BMS, Celgene, Centocor, Chugai, GSK, Hospira, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, UCB	Abbvie, Actelion, Astra Zenica, Bayer, BMS, Chugai, Janssen, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Klinische Studien: Abbvie, Ovamed, Roche, Novartis, Sanoz, UCB, Celltrion, Pfizer, MSD, BMS, Deutsches Rheumaforschungszentrum	Abbvie, Roche	Abbvie (Projektleiter "ScoRA&ScorA S", Chugai (Leiter des Projekts TRACE	Drittmittel von Abbvie, Actelion, Astra Zenica, Bayer, BMS, Chugai, Janssen, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	Anteil ETF-Fonds (DAX- Unternehmen)	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGIM, DGRh, BDRh, VRA, Steuerungsgruppe LL Lyme-Borreliose, DRL, DVMB	DGRh, BDRh	BDI, DGRh, DGI, BDRh, ACR, Bremer Rheuma- Liga (Beirat), DVMB Niedersachsen, ASAS, RZ Hannover	DGRh (Vorstandsmitglied seit 2015)
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Lehrtätigkeit an der Charite, Berlin	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Immanuel Krankenhaus GmbH Berlin	selbständig	Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen	Universitätsklinikum Heidelberg
	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?	nein	nein	nein	nein

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn <b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie <b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e						
Autoren		Prof. Dr. Bernhard Manger	Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner	Dr. Monika Nothacker	Prof. Dr. Hubert Nüßlein	Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Astra Zenica, BMS, Celgene, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Samsung, UCB	nein	IQWiG 2015, frühe Nutzenbewertung zu Pertuzumab, IQTiG, 2016, Beratung planungsrelevante Indikatoren	Abbvie, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, MSD, Pfizer, Roche	Abbvie, Biogen, BMS, Roche, Pfizer, MSD, Sanofi, Janssen, Novartis, MSD, Pfizer, Lilly
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Astra Zenica, BMS, Celgene, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sobi	Abbvie, BMS, Celltrion, Chugai, GSK, Janssen, Medac, Mundipharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB	ÄK Niedersachsen: Dozentin QM-Kurs Berlin School of Public Health: Dozentin EbM und Leitlinien Österr. Apothekerkammer: Jahrestagung Vortrag zu LL-Methodik Berliner Urologische Gesellschaft: 2017, Vortrag	Abbvie, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, MSD, Pfizer, Roche	Abbvie, Amgen, BMS, Chugai, Roche, Pfizer, MSD, Sanofi, Janssen, Novartis, MSD, Pfizer, Lilly, UCB
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Chugai	Drittmittel: Deutsche Krebshilfe im Rahmen des LL-Programms Onkologie DFG Forschungsproj	Honorar für Studienleitung BMS	nein



4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	Nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	Nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	Nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	DGRh (Vorstand), DGIM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Sprecherin FB Leitlinien	nein	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	Nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universität Erlangen	JLU-Giessen, Kerkhoff-Klinik Bad Nauheim	AWMF	selbständig	Universität Köln

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn <b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie <b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e		
Autoren	Prof. Dr. Matthias Schneider	Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ÄK Nordrhein, UCB Biopharma, Chugai Pharma, AbbVie Deutschland, GSK
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Abbvie, Actelion, AstraZeneca, Biogen International, Boehringer, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Hospira, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Hexal Sandoz, Roche, UCB
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	MSD, Abbott, AbbVie Pfizer, GSK, UCB, UCB Brüssel, Roche, AstraZeneca, Lilly Dtschl und USA, JansenCilag, Sanofi-Aventis, RhAk, Chugai, UCB Bukarest, Celgene, Novartis, Boehringer Ingelheim, BMS
		Abbvie, Actelion, AstraZeneca, Biogen International, Boehringer, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Hospira, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Hexal Sandoz, Roche, UCB, Bay. Landesärztekammer, Verband Bayerischer Internisten, Akademie für Innere Medizin, Wiener Akademie, Universitäten Basel, Bern, Zürich, Münster, Tübingen, Schleswig-Holstein, Klinikum Füssing, Deutschlandfunk, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, Krankenhaus Traunstein, Rheumaakademie, BDI, Friedrich Bolzmannstiftung, Paul-Martini-Stiftung, Landesverband Baden-Württembergischer Internisten
		Förderung durch Abbvie, AstraZeneca, Baxter, Biogen, BMS, Celgene, CSL Bering, GSK, Hospira, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Mundipharma, Novartis, Octapharma, Pfizer, Hexal Sandoz, Roche, UCB

4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja, DGRh	Mitglied im Vorstand der DGRh
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Heinrich Heine Universität Düsseldorf	Freistaat Bayern

**Leitlinienkoordinatoren:** Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn  
**Leitlinie:** Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie  
**Registernummer:** 060 - 004 ; **Klassifikation:** S2e

Autoren		PD Dr. Sebastian Seitz	PD Dr. Helmut Sitter	Prof. Dr. Christof Specker	Prof. Dr. Hans-Peter Tony
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Nein	Abbvie, Janssen-Cilag, GSK, Chugai, MSD, Novartis, Roche, Boehringer Ingelheim	Abbvie Astra-Zeneca, Baltaxa Deutschland, BMS, Celgene, Hospira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Nein	Abbvie, Chugai, Euroimmun, Pfizer, Roche, UCB, Rheumatologische Fortbildungsakademie	Abbvie, Chugai, Janssen, Lilly, Novartis, Roche
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Nein	nein	Chugai
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	Nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	Nein	nein	nein

6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	Nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	Nein	Im Vorstand der DGRh, DGI, BDI	DGRh
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	Nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Klinikum Arnsberg, bis 31.12.2015 Klinikum Bad Bramstedt	Land Hessen, Philipps-Universität Marburg	Krankenhaus St. Josef, Essen	Universität Würzburg

<b>Leitlinienkoordinatoren:</b> Prof. Dr. Klaus Krüger, Prof. Dr. Christoph Fiehn					
<b>Leitlinie:</b> Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie					
<b>Registernummer:</b> 060 - 004 ; <b>Klassifikation:</b> S2e					
Autoren		Christiane Weseloh	Prof. Jürgen Wollenhaupt		
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Abbvie, Pfizer, Celgene, medac: Advisory Boards		

2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Freiberufliche, selbständige Tätigkeit als Redakteurin bei Health& Media GmbH Health and Beauty Germany GmbH	AbbVie, Pfizer, Celgene, medac		
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein		
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein		
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein		
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	Nein		
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	Nein		
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein		

9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	DGRh, bis Juni 2014 Springer Medizin	Schön-Klinik Hamburg		
---	--	---	----------------------	--	--

## Anhang IV.

### Literaturverzeichnis Leitlinienregister

1. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW et al. (2015) Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 21:409-423
2. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381:451-460
3. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al. (2015) Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 74:1037-1044
4. Burmester GR, Rigby WF, Van Vollenhoven RF et al. (2016) Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 75:1081-1091
5. Conaghan PG, Peterfy C, Olech E et al. (2014) The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy. *Ann Rheum Dis* 73:810-816
6. Dale J, Stirling A, Zhang R et al. (2016) Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 75:1043-1050
7. Detert J, Bastian H, Listing J et al. (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 72:844-850
8. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC et al. (2017) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76:88-95
9. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O et al. (2014) Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 371:1781-1792
10. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T et al. (2016) Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 75:59-67
11. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:495-507
12. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. (2017) LB0003 Tofacitinib with and without methotrexate versus adalimumab with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: results from oral strategy, a phase 3b/4 randomised trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76:149
13. Fleischmann R, Schiff M, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 69:506-517
14. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374:1243-1252



15. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM et al. (2016) Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients With Established Rheumatoid Arthritis in Remission or With Stable Low Disease Activity: A Pragmatic Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 68:1810-1817
16. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP (2015) Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 33:272-278
17. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M et al. (2015) Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1487-1495
18. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC et al. (2016) Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 354:i4205
19. Hafstrom I, Engvall IL, Ronnelid J et al. (2014) Rheumatoid factor and anti-CCP do not predict progressive joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with prednisolone: a randomised study. *BMJ Open* 4:e005246
20. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ et al. (2016) Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 75:45-51
21. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE et al. (2016) The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:1003-1008
22. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E et al. (2015) Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 74:35-43
23. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F et al. (2014) Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 12:102
24. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al. (2013) Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 72:64-71
25. Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2013) Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:253-261
- 26a. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. (2012) [German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm]. *Z Rheumatol* 71:592-603
- 26b. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H et al. (2015) Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol* 44:449-455
27. Lee EB, Fleischmann R, Hall S et al. (2014) Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 370:2377-2386
28. Li D, Yang Z, Kang P et al. (2016) Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 45:656-662
29. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B et al. (2014) Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000957
30. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. (2014) 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* 73:529-535

31. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M et al. (2014) Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. Ann Rheum Dis 73:1954-1961
32. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B (2014) Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 73:1549-1551
33. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V et al. (2014) Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. Health Technol Assess 18:i-xxiv, 1-164
34. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R et al. (2014) Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet 383:321-332
35. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. (2014) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 73:492-509
36. Smolen JS, Nash P, Durez P et al. (2013) Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet 381:918-929
37. Smolen JS, Van Der Heijde D, Machold KP et al. (2014) Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 73:3-5
38. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS et al. (2016) Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis 75:16-22
39. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 376:652-662
40. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum 65:559-570
41. Van Herwaarden N, Van Der Maas A, Minten MJ et al. (2015) Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. BMJ 350:h1389
42. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012) Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 367:508-519
43. Van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M et al. (2016) Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 75:52-58
44. Verschueren P, De Cock D, Corluy L et al. (2017) Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis 76:511-520
45. Verschueren P, De Cock D, Corluy L et al. (2015) Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis 74:27-34
46. Vital EM, Dass S, Buch MH et al. (2015) An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 74:1195-1201
47. Weinblatt ME, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF et al. (2015) Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. Arthritis Res Ther 17:325

**Erstveröffentlichung:** 07/2012  
**Überarbeitung von:** 04/2018  
**Nächste Überprüfung geplant:** 04/2014

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