

# Leitlinienreport zur DGRh-S2e- Leitlinie Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AoSD)

---

Stefan Vordenbäumen<sup>1,2</sup>, Eugen Feist<sup>3</sup>, Jürgen Rech<sup>4,5</sup>, Martin Fleck<sup>6,7</sup>, Norbert Blank<sup>8</sup>, Johannes-Peter Haas<sup>9,10</sup>, Ina Kötter<sup>11,12</sup>, Martin Krusche<sup>11</sup>, Gamal Chehab<sup>2</sup>, Bimba Hoyer<sup>14</sup>, Uta Kiltz<sup>13,15</sup>, Dorothea Fell<sup>16</sup>, Julia Reiners<sup>16</sup>, Christiane Weseloh<sup>13</sup>, Matthias Schneider<sup>2,13</sup>, Jürgen Braun<sup>13,15</sup>

1. Rheinisches Rheuma-Zentrum St. Elisabeth-Hospital Meerbusch, Meerbusch-Lank, Deutschland
2. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland
3. Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern, Rheumazentrum Sachsen-Anhalt, Vogelsang-Gommern, Kooperationspartner der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Deutschland
4. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland
5. Deutsches Zentrum Immuntherapie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, 91054 Erlangen, Deutschland
6. Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland
7. Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland
8. Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik 5, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
9. Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
10. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
11. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion für Rheumatologie und Entzündliche Systemerkrankungen, Hamburg, Deutschland
12. Klinik für Rheumatologie und Immunologie am Klinikum Bad Bramstedt, Deutschland
13. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin, Deutschland
14. Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Kiel, Deutschland
15. Rheumazentrum Ruhrgebiet, am Marien Hospital, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland
16. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, Deutschland

# 1 Leitlinienreport

## Inhalt

|   |          |
|---|----------|
| <b>1 Leitlinienreport</b> .....   | <b>2</b> |
| 1.1 Hintergrund .....   | 3        |
| 1.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....                       | 3        |
| 1.3 Mitglieder der Leitliniengruppe .....                               | 3        |
| 1.4 Empfehlungserarbeitung .....  | 8        |
| 1.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen .....                            | 8        |
| 1.4.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema .....               | 9        |
| 1.4.3 Ergebnisse der Quell-Leitliniensuche .....                        | 12       |
| 1.4.4 Methode / Systematische Literaturrecherche .....                  | 13       |
| 1.4.5 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität .....                | 17       |
| 1.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung .. | 17       |
| 1.5 Externe Begutachtung und Verabschiedung .....                       | 18       |
| 1.6 Redaktionelle Unabhängigkeit.....                                   | 19       |
| 1.7 Verbreitung und Implementierung .....                               | 19       |
| 1.8 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....                  | 20       |
| 1.9 Anhänge:.....   | 20       |
| 1.10 Literatur.....   | 21       |

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Tabelle 2: PICO Diagnose

Tabelle 3: PICO Therapie

Tabelle 4: Suchstrategie Leitlinien in Medline(PubMed)

Tabelle 5: Potenzielle Quell-Leitlinien

Tabelle 6: Suchstrategie Literatur in Medline (PubMed): PICO 1

Tabelle 7: Suchstrategie Literatur in Cochrane: PICO 1

Tabelle 8: Suchstrategie Literatur in Medline (PubMed: PICO 2

Tabelle 9: Suchstrategie Literatur in Cochrane: PICO 2

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dokumentation Leitlinienrecherche

Abbildung 2: Dokumentation Literaturrecherche

## **1.1 Hintergrund**

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die Ersterstellung einer deutschsprachigen Leitlinie zum Thema „Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AoSD)“. Die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) hatte bereits 2019 angeregt, Empfehlungen zum Management des Adulten Still-Syndroms (AoSD) zu erstellen. In der Steuerungsgruppe des AoSD-Projekts beschlossen, eine S2e-Leitlinie zu entwickeln. Die Leitlinie wurde im Februar 2021 bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) angemeldet.

Auf Einladung der Steuerungsgruppe (Prof. Dr. Jürgen Braun, PD Dr. Uta Kiltz, Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen) fand am 12.01.2021 das erste virtuelle Treffen der Mitglieder der Leitliniengruppe statt. Teilnehmer: Prof. Dr. Norbert Blank, Prof. Dr. Jürgen Braun, Prof. Dr. Eugen Feist, Prof. Dr. Martin Fleck, PD Dr. Uta Kiltz, PD Dr. Jürgen Rech, Prof. Dr. Matthias Schneider, Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen, Christiane Weseloh / entschuldigt: Prof. Dr. Johannes-Peter Haas, Prof. Dr. Bimba Hoyer, Prof. Dr. Ina Kötter

Im Rahmen dieses Meetings wurde die Zusammensetzung der Leitliniengruppe und die Grundlagen der systematischen Literaturrecherche erörtert und festgelegt.

## **1.2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie**

Die Leitlinie zielt auf die Verbesserung der Diagnosestellung und Therapie AoSD durch den internistischen Rheumatologen. Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten mit AoSD und richtet sich an Fachärzte für Innere Medizin und Rheumatologie. Darüber hinaus dient die Leitlinie zur Information für weitere mit der Versorgung von AoSD-Patienten beauftragte Organisationen und Einrichtungen.

## **1.3 Mitglieder der Leitliniengruppe**

Die Mitglieder der Leitliniengruppe sind in der folgenden Tabelle resp. der wahrgenommenen Funktionen gelistet.

**Tabelle 1.** Mitglieder der Leitliniengruppe

| <b>Name</b>             | <b>Institution</b>   | <b>Funktion</b>  |
|-------------------------|--|--|
| Prof. Dr. Norbert Blank | Universitätsklinikum<br>Heidelberg, Heidelberg,<br>Deutschland   |  |
| Prof. Dr. Jürgen Braun  | Rheumazentrum Ruhrgebiet,<br>am Marien Hospital,<br>Universitätsklinik der Ruhr-<br>Universität Bochum, Herne,<br>Deutschland  | Leitlinienkoordinator                                    |
| PD Dr. Gamal Chehab     | Heinrich-Heine-Universität<br>Düsseldorf,<br>Universitätsklinikum<br>Düsseldorf, Poliklinik,<br>Funktionsbereich und Hiller<br>Forschungszentrum für<br>Rheumatologie, Düsseldorf,<br>Deutschland                      | Vertreter Deutsche<br>Gesellschaft für Innere<br>Medizin |
| Dorothea Fell           | Deutsche Rheuma-Liga<br>Bundesverband e. V., Bonn,<br>Deutschland  | Patientenvertreterin                                     |
| Prof. Dr. Eugen Feist   | Helios Fachklinik Vogelsang-<br>Gommern, Rheumazentrum<br>Sachsen-Anhalt, Vogelsang-<br>Gommern, Deutschland   |  |
| Prof. Dr. Martin Fleck  | Universitätsklinikum<br>Regensburg, Klinik und<br>Poliklinik für Innere Medizin I,<br>Regensburg<br>Asklepios Klinikum Bad<br>Abbach, Klinik für<br>Rheumatologie/Klinische<br>Immunologie, Bad Abbach,<br>Deutschland |  |

| Name                          | Institution  | Funktion   |
|-------------------------------|--|--|
| Prof. Dr. Johannes-Peter Haas | Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH,<br>Garmisch-Partenkirchen,<br>Deutschland<br>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie,<br>Charitéplatz 1, 10117 Berlin  |  |
| Prof. Dr. Bimba Hoyer         | Medizinische Fakultät,<br>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel,<br>Deutschland  |  |
| PD Dr. Uta Kiltz              | Rheumazentrum Ruhrgebiet,<br>am Marien Hospital,<br>Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Herne,<br>Deutschland  | Methodische Beratung                                   |
| Prof. Dr. Ina Kötter          | Klinik für Rheumatologie und Immunologie am Klinikum Bad Bramstedt und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,<br>III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion für Rheumatologie und Entzündliche Systemerkrankungen   |  |
| Dr. Martin Krusche            | Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland<br>Aktuell:<br>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,<br>III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion für Rheumatologie und Entzündliche Systemerkrankungen | Fellow, Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie (AGJR) |

| Name                          | Institution   | Funktion   |
|-------------------------------|---|--|
| PD Dr. Jürgen Rech            | <p>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU),<br/>Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie,<br/>Universitätsklinikum Erlangen</p> <p>Deutsches Zentrum Immuntherapie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, 91054 Erlangen, Deutschland</p> |  |
| Julia Reiners                 | Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V., Bonn, Deutschland   | Patientenvertreterin   |
| Prof. Dr. Matthias Schneider  | <p>Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller<br/>Forschungszentrum für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland</p>   |  |
| Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen | <p>Rheinisches Rheum-Zentrum St. Elisabeth-Hospital, Meerbusch-Lank, Deutschland</p> <p>Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller<br/>Forschungszentrum für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland</p>  | <p>Systematische Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodik, Moderation, Manuskripterstellung</p> |

| Name               | Institution                                   | Funktion   |
|--------------------|---|--|
| Christiane Weseloh | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. | Systematische Literaturrecherche, allg. Projektunterstützung (Protokolle etc.) |

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Zeitraum von 2021 bis 2022. Die Leitliniengruppe traf sich insgesamt fünf Mal im Rahmen virtueller Meetings: 12.01.2021, 15.03.2021, 12.04.2021, 14.06.2021 und 12.07.2021. Zur Konsentierung von Empfehlungen fand ein zusätzliches virtuelles Meeting am 21.10.2021, am 13.12.2021 und am 15.3.2022 statt. Anschließend wurde das Ausmaß der individuellen Zustimmung zu den Empfehlungen und Aussagen der Leitlinie sowie die Abstimmung über den Methodenreport und das erstellte Manuskript per E-Mail-Umlaufverfahren durchgeführt.

## 1.4 Empfehlungserarbeitung

### 1.4.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Im Rahmen des ersten virtuellen Meetings am 12.01.2021 wurden Schlüsselfragen und PICOS [1] (**PICO**: **P**opulation oder **P**atient, **I**ntervention, **C**omparison oder **C**ontrol, **O**utcome, **S**tudies) wie folgt festgelegt:

#### Schlüsselfragen

1. Wie sollte das adulte Still-Syndrom (AOSD) diagnostiziert werden?

**Tabelle 2.** PICO Diagnose

| PICOS-Kriterium | Einschluss   |
|-----------------|--|
| Population      | Jegliche Definition von AOSD   |
| Intervention    | Jegliche diagnostischen Schritte   |
| <i>Control</i>  | Jegliche Alternativdiagnose  |
| <i>Outcome</i>  | Diagnose eines AOSD  |
| Studientyp      | Fallserien und Beobachtungsstudien (retrospektiv oder prospektiv) ab mindestens 3 Patienten, Querschnittsstudien ab mindestens 3 Patienten, randomisierte Studien (mit oder ohne Kontrolle), systematische Reviews |



2. Wie sollte das adultes Still-Syndrom (AOSD) medikamentös behandelt werden?

**Tabelle 3.** PICO Therapie

| PICOS-Kriterium | Einschluss   |
|-----------------|--|
| Population      | Jegliche Definition von AOSD   |
| Intervention    | Jegliche medikamentöse Therapie  |
| <i>Control</i>  | Jegliche Vergleichstherapie oder auch keine Vergleichstherapie   |
| <i>Outcome</i>  | Jegliches berichtetes Outcome  |
| Studientyp      | Fallserien und Beobachtungsstudien (retrospektiv oder prospektiv) ab mindestens 3 Patienten, Querschnittsstudien ab mindestens 3 Patienten, randomisierte Studien (mit oder ohne Kontrolle), systematische Reviews |

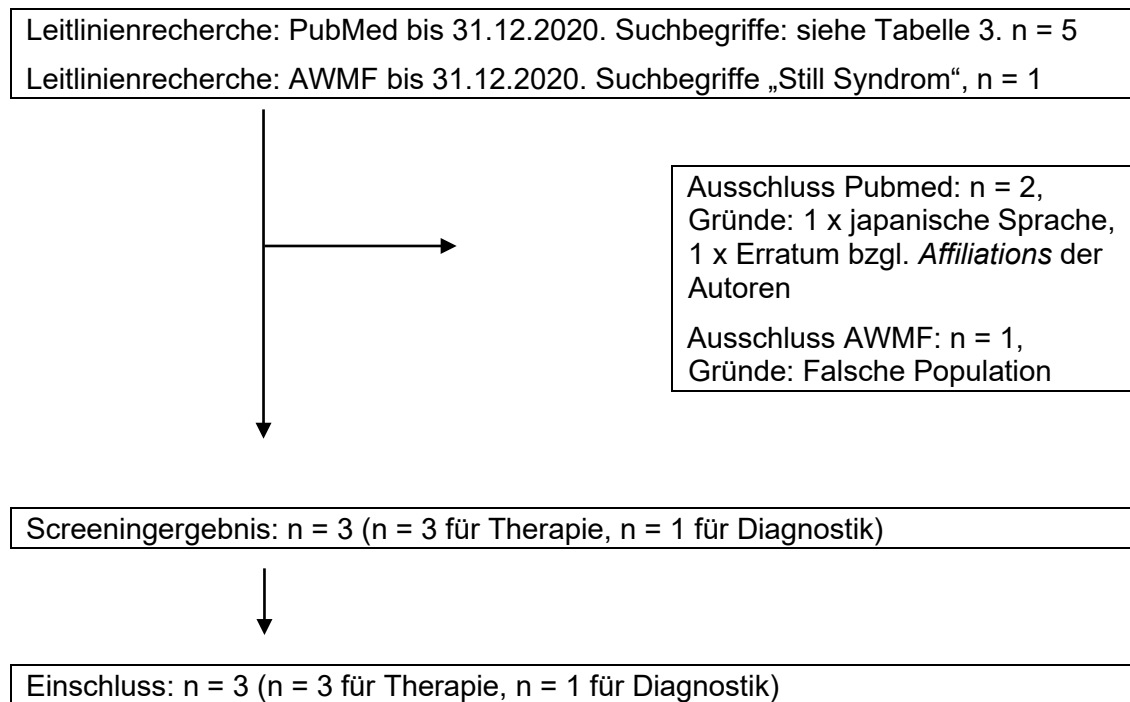
#### 1.4.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Am 31.12.2020 wurde eine Quell-Leitlinien Recherche in der Datenbank Medline (PubMed) und auf den Seiten der AWMF durchgeführt. Der Publikationszeitraum war unbegrenzt. Es wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache mit Evidenzbasierung eingeschlossen. Als Quell-Leitlinie waren Leitlinien definiert, die themenspezifisch die Datenlage evidenzbasiert darstellt. Unter evidenzbasierten Leitlinien wurden solche verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen und deren Empfehlungen mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung versehen sind.

**Tabelle 4.** Suchstrategie Leitlinien in Medline (PubMed)

| No | Query  | Results |
|----|--|---------|
| 7  | #5 AND #6  | 5       |
| 6  | guideline*[TI] OR recommendation*[TI] OR consensus[TI] OR standard*[TI] OR „position paper“ [TI] OR „clinical pathway*“ [TI] OR „clinical protocol*“ [TI] OR „good clinical practice“ [TI] | 240.293 |
| 5  | #2 OR #3 OR #4   | 2.175   |
| 4  | ("still disease"[tw] OR "still's disease"[tw]) AND adult*[tw]  | 2.175   |
| 3  | "adult still disease"[tw] OR "adult still's disease"[tw] OR "adult-onset still disease"[tw] OR "adult-onset still's disease"[tw]   | 1.705   |
| 2  | "Still's Disease, Adult-Onset"[Mesh]   | 1.388   |
| 1  | (adult onset still's disease[MeSH Terms] ) AND (adult onset still's disease[MeSH Terms])   | 1.388   |

**Abbildung 1.** Dokumentation Leitlinienrecherche



### 1.4.3 Ergebnisse der Quell-Leitliniensuche

Die systematische Suche nach den im Kapitel 1.4.2 erwähnten Kriterien ergab drei Treffer insgesamt.

**Tabelle 5.** Potenzielle Quell-Leitlinien

| Organisation                | Titel   | Zeitraum der Literatursuche | LL-Methodik   | Ref. |
|-----------------------------|---|-----------------------------|---|------|
| Japanese Ministry of Health | Toshihide Mimura, Yuya Kondo, Akihide Ohta, Masahiro Iwamoto, Akiko Ota, Nami Okamoto, Yasushi Kawaguchi, Hajime Kono, Yoshinari Takasaki, Shuji Takei, Norihiro Nishimoto, Manabu Fujimoto, Yu Funakubo Asanuma, Akio Mimori, Naoko Okiyama, Shunta Kaneko, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Yokosawa, Takayuki Sumida (2018) Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. Mod Rheumatol 28(5):736-757.   | 1980-2015                   | Fragestellung nach PICOS, Systematische Literaturrecherche und Evidenzsicherung entsprechend Minds*, Konsensus nach einem modifizierten Delphi-Prozess  | [2]  |
| AOSD Consensus Group        | Serena Colafrancesco, Maria Manara, Alessandra Bortoluzzi, Teodora Serban, Gerolamo Bianchi, Luca Cantarini, Francesco Ciccia, Lorenzo Dagna, Marcello Govoni, Carlomaurizio Montecucco, Roberta Priori, Angelo Ravelli, Paolo Sfriso, Luigi Sinigaglia, AOSD Consensus Group (2019) Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. Arthritis Res Ther 11;21(1): 275. | bis 20.04.2018              | kombinierte Auswertung von juveniler und adultem Still ausschliesslich IL-1-Blockade betreffend. Evidenzsicherung entsprechend Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Konsensus nach Delphi-Prozess | [3]  |
| DGRh                        | Bernhard Manger, Markus Gaubitz, Hartmut Michels und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh (2009) Empfehlungen zur Therapie mit Interleukin-1 $\beta$ blockierenden Wirkstoffen. Z Rheumatol 68(9): 766-771.   | Unklar, bis max. 2009       | Informelle Literaturrecherche und Konsensusfindung  | [4]  |

\*Medical Information Network Distribution Service (Minds)

Die japanische Leitlinie wurde für die DGRh-Leitlinie letztlich nicht als Quelleitlinie verwendet, da deren Methodenbericht und Evidenzsicherung nicht vorliegen. Die

Ergebnisse der zeitlich unbegrenzt durchgeführten Literatursuche (s. Kap. 1.4.4) wurden nachträglich auf den Zeitraum 01.01.1990 bis 31.12.2020 eingegrenzt.

#### 1.4.4 Methode / Systematische Literaturrecherche

Nach dem ersten virtuellen Meeting der Leitliniengruppe am 12.01.2021 wurden die Arbeiten für die systematische Literaturrecherche aufgenommen und zunächst die Suchstrategien für die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (PubMed) und Cochrane in der Steuerungsgruppe abgestimmt.

**Tabelle 6.** Suchstrategie Literatur in Medline (PubMed): PICO 1

| No | Query PICO 1 Pubmed   | Filter          |
|----|---|-----------------|
| 3  | #1 AND #2   | English, German |
| 2  | medical treatment[tw] OR medical treatment[tiab] OR treatment[tiab] OR treatment[tw] OR therapeutics[mh] OR therapeutics[tiab] OR therapeutics[tw] OR treat*[tw]  | NA              |
| 1  | adult onset still disease[mh] OR adult onset still s disease[mh] OR adult onset still's disease[mh] OR adult onset stills disease[mh] OR still disease, adult onset[mh] OR adult onset still disease*[tw] OR adult onset still disease*[tiab] OR still disease[tiab] OR still disease[tw] OR Still's disease[tiab] OR Still's disease[tw] | NA              |

**Tabelle 7.** Suchstrategie Literatur in Cochrane: PICO 1

| No | Query PICO 1 Central (Cochrane)   |
|----|---|
| 9  | #5 AND #8   |
| 8  | #6 OR #7  |
| 7  | (medical treatment):ti,ab,kw (Word variations have been searched)             |
| 6  | MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees                             |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4  |
| 4  | ("Still's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)             |
| 3  | ("adult onset Still's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 2  | MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees             |
| 1  | ("adult onset Still disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)   |

**Tabelle 8.** Suchstrategie Literatur in Medline (PubMed): PICO 2

| No | Query PICO 2 Pubmed   | Filter          |
|----|---|-----------------|
| 3  | #1 AND #2   | English, German |
| 2  | diagnostic[mh] OR diagnostic*[tw] OR diagnostic[tiab] OR diagnosis[tw] OR diagnosis[tiab] OR analytical, diagnostic and therapeutic techniques and equipment category[mh] OR differential diagnoses[mh] OR differential diagnosis[mh]   | NA              |
| 1  | adult onset still disease[mh] OR adult onset still s disease[mh] OR adult onset still's disease[mh] OR adult onset stills disease[mh] OR still disease, adult onset[mh] OR adult onset still disease*[tw] OR adult onset still disease*[tiab] OR still disease[tiab] OR still disease[tw] OR Still's disease[tiab] OR Still's disease[tw] | NA              |

**Tabelle 9.** Suchstrategie Literatur in Cochrane: PICO 2

| No | Query PICO 1 Central (Cochrane)   |
|----|---|
| 12 | #5 AND #11  |
| 11 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10   |
| 10 | (diagnostic technic):ti,ab,kw   |
| 9  | ("differential diagnostic"):ti,ab,kw  |
| 8  | ("differential diagnoses"):ti,ab,kw   |
| 7  | ("diagnoses"):ti,ab,kw  |
| 6  | MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees                                |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4  |
| 4  | ("Still's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)             |
| 3  | ("adult onset Still's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 2  | MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees             |
| 1  | ("adult onset Still disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)   |

Nach erfolgter Literatursuche am 21.01.2021 wurden die Ergebnisse/Referenzen (n=1713) in Rayyan (Abstraktverwaltungstool) [5] hochgeladen, vorsortiert und allen Mitgliedern der Leitliniengruppe für die weitere Selektion zugänglich gemacht. Hierzu wurden jedem Mitglied der Leitliniengruppe eine bestimmte Anzahl an Referenzen zugeordnet. Die Mitglieder der Leitliniengruppe waren aufgefordert, die Abstrakts nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien\* zu selektieren. Nach Abschluss der Selektion (Titel/Abstrakt) in Rayyan wurden von den eingeschlossenen Referenzen

(n=475) die Volltexte organisiert. Die Mitglieder der Leitliniengruppe bekamen im Anschluss die pdf-Dateien der verfügbaren Volltexte über eine Cloud zur weiteren Selektion nach den zuvor benannten Ein- und Ausschlusskriterien zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse sollten in einer Excel-Tabelle festgehalten werden.

Weitere bislang nicht berücksichtigte Referenzen, die durch Querverweise ermittelt wurden, wurden in Rayyan nachrecherchiert (n=182), die Volltexte – sofern verfügbar – organisiert und den Teilnehmern der Leitliniengruppe zur weiteren Selektion in einer Cloud zur Verfügung gestellt. Im Zuge der Analyse der Volltexte wurden weitere 3 Publikationen durch Querverweise ergänzt, so dass 225 Publikationen für die Evidenzermittlung herangezogen wurden.

#### **Selektion Abstrakts in Rayyan**

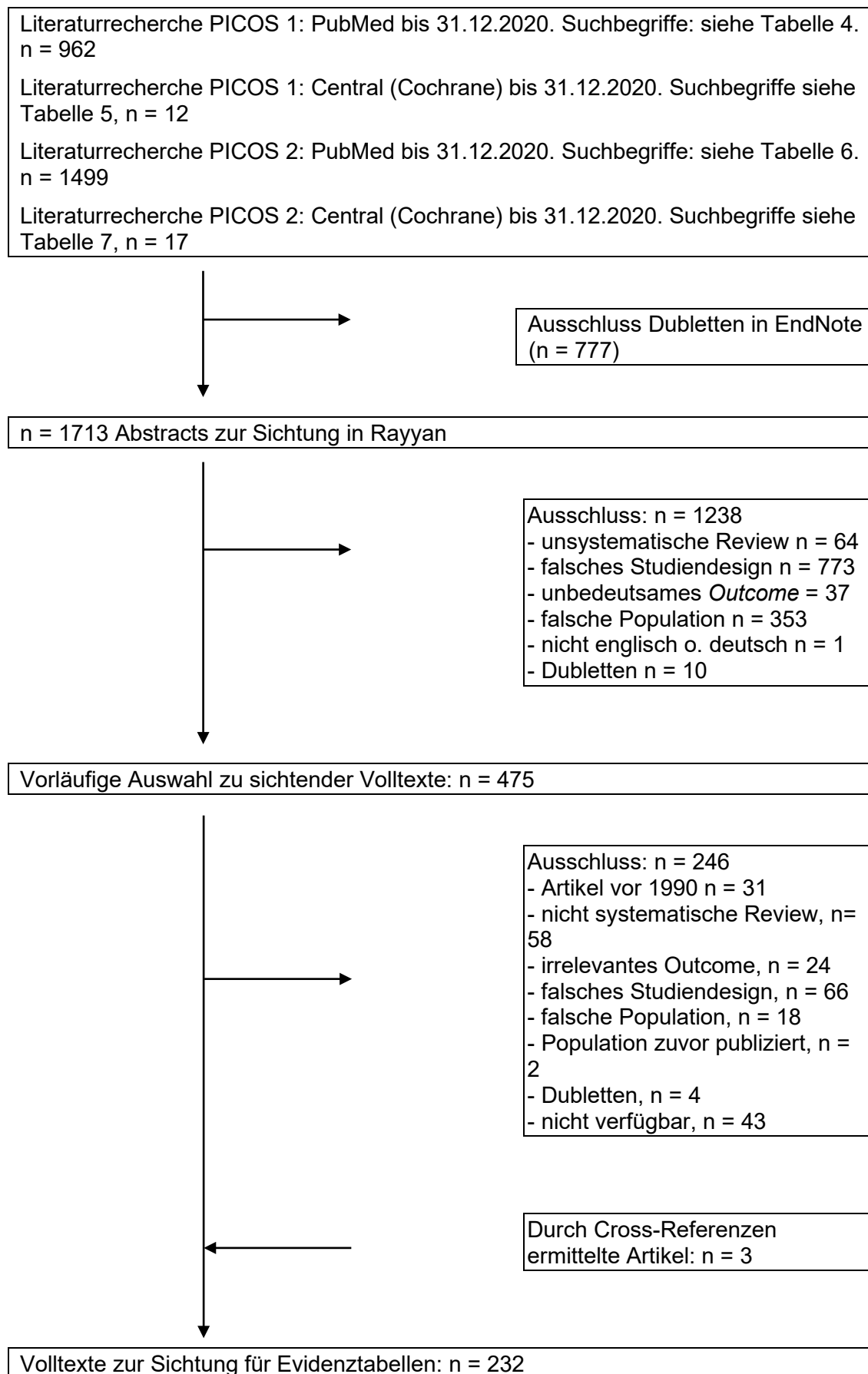
\*Einschlusskriterien:

Fallserien und Beobachtungsstudien (retrospektiv oder prospektiv) ab mindestens 3 Patienten, Querschnittsstudien ab mindestens 3 Patienten, randomisierte Studien (mit oder ohne Kontrolle), systematische Reviews (Def.: PICOS-Fragen, mindestens 2 Datenbanken davon eine Pubmed/Medline, Methodenreport verfügbar), Guidelines / Sprachen: Englisch, Deutsch

\*Ausschlusskriterien:

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

## Abbildung 2. Dokumentation Literaturrecherche





### **1.4.5 Bewertung der Evidenz / methodische Qualität**

Die Mitglieder der Leitliniengruppe waren nach der Abstrakt- und nach der ersten Volltextselektion beauftragt, anhand der Volltexte relevante Studien für eine weitere Qualitätsbewertung (RoB = Risk of Bias) herauszusuchen. Hauptkriterium für die Auswahl war die inhaltliche Relevanz für die jeweilige Empfehlung. Dabei wurden vor allem randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), Systematische Reviews, Kohortenstudien (RoB-Bewertung ab 20 AoSD-Fälle) und Fall-Kontroll-Studien ausgewählt.

Die Qualitätsbewertung (Bias) erfolgte gemäß den Empfehlungen der AWMF [6,7]: für eingeschlossene Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien wurde die Newcastle-Ottawa [6] Scale, für RCTs das Cochrane-Tool [6], für systematische Literaturrecherchen AMSTAR [7] verwandt.

Die in der Recherche identifizierten Studien wurden in Evidenztabelle gemäß Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [8] zusammengefasst.

Der Empfehlungsgraduierung liegt das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien zu Grunde (siehe auch: [8] <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>).

Die Qualitätsbewertung der ausgewählten Studien (n=225) sowie das Erstellen der Evidenztabelle (s. Anhang 2) wurde von den Mitgliedern der Konsensusgruppe selbst vorgenommen.

### **1.4.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte**

#### **Konsensfindung**

Die Empfehlungen wurden mit Hilfe der formalen Konsensustechnik ‚nominaler Gruppenprozess‘ [8] abgestimmt. Hierfür wurde eine virtuelle Konsensuskonferenz am 21.10.2021 durchgeführt, die von Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen moderiert wurde. Nach Präsentation des Vorschlags zur Aussage oder Empfehlung inkl. Evidenz- und Empfehlungsgrad wurden im Umlaufverfahren Anmerkungen eingebracht und diskutiert sowie ggf. Änderungen vorgenommen. Diese Version wurde zur Abstimmung gebracht. Die Empfehlungsgraduierung beruht auf einer Nutzen-/Schadenabwägung der jeweils empfohlenen Intervention unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der zu Grunde liegenden Studien. Die

Ergebnissicherheit resultiert aus dem Studiendesign und der Durchführungsqualität der Arbeiten. Dabei wurde die Konsensstärke wie folgt definiert: starker Konsens > 95 %, Konsens > 75 %. Unterschieden wurde zwischen Empfehlungen (Statements) und Aussagen (soll, sollte, kann).

Entsprechend der Empfehlungsgraduierung der Nationalen Versorgungsleitlinien [8] wurden dabei einheitlich die Begriffe „soll“, „sollte“ und „kann“ benutzt, wobei eine starke Empfehlung mit „soll“ und eine abgeschwächte Empfehlung mit „sollte“ sowie eine offene Empfehlung, d.h. Handlungsoption mit Unsicherheit mit „kann“ ausgedrückt wurden. Die Abstimmung kann in Anhang 2 eingesehen werden.

Auf Negativ-Empfehlungen wurde verzichtet.

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

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

## **1.5 Externe Begutachtung und Verabschiedung**

Die Leitlinie wurde vom Vorstand der DGRh, der DGIM und der Deutschen Rheuma-Liga verabschiedet.

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

Vom 21.6.2022 bis 15.8.2022 war die Leitlinie zur Konsultationsphase auf der Webseite der AWMF online eingestellt; für interessierte Leser bestand die Möglichkeit, die Leitlinie mithilfe eines Feedback-Bogens zu kommentieren. Neben redaktionellen Änderungen gab es einen inhaltlichen Kommentar, der sich auf eine in der Leitliniengruppe bereits bei der Erstellung der Leitlinie diskutierten Präzisierung von Indikationen für einen primären Einsatz einer Interleukin-1- oder Interleukin-6-Blockade vor konventioneller Basistherapie bezog, die nicht konsensfähig war. Dieser Änderungswunsch wurde somit nicht umgesetzt.

## **1.6 Redaktionelle Unabhängigkeit**

### Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde aus Mitteln der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie finanziert. Die Finanzierung umfasste die Kosten für eine studentische Hilfskraft in Herne zur Unterstützung von Prof. Dr. Braun und PD Dr. Kiltz. Die systematische Literaturrecherche und ein Teil der Koordinationsarbeiten wurden von Christiane Weseloh und Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen, durchgeführt.

### Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben für diese Leitlinie Interessenkonflikte offengelegt und mittels der gültigen Formblätter der AWMF (23.05.2018) dokumentiert. Diese finden sich in Anhang 1 zu diesem Methodenreport.

Die Angaben zu den Interessen wurden auf thematischen Bezug zur Leitlinie auf geringe, moderate und hohe Kategorisierung der Interessenkonflikte vom Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Jürgen Braun bewertet, seine Interessenangaben wurden im Rahmen der Diskussion zu Beginn der Konsenskonferenz bewertet. Dabei wurde bei thematischem Bezug zur Leitlinie Vortragstätigkeit als gering, Ad-Board/Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als moderat und Eigentümerinteresse als hoher Interessenkonflikt kategorisiert. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung, ein hoher ein Ausschluss von der Diskussion als Konsequenz. Für Empfehlung 11-13 lag bei mehreren Personen ein moderater Interessenkonflikt vor mit der Konsequenz der Stimmenthaltung (Stimme der Personen, die sich zu enthalten haben, wurden nach Abstimmungen aller Personen rausgerechnet).

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, kann die systematische Evidenzbasierung, die strukturierte Konsensfindung sowie die Diskussion zu den Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz gesehen werden.

## **1.7 Verbreitung und Implementierung**

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

Darüber hinaus wird die Leitlinie online auf den Seiten der DGRH (<http://www.dgrh.de>) und der AWMF eingestellt und ist dort herunterladbar.

## 1.8 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die nächste Aktualisierung ist für das Jahr 2026 geplant. Der Leitlinienverantwortliche wird dann eine Aktualisierungsrecherche beauftragen und die Leitliniengruppe aktivieren. Die Mitglieder der Leitliniengruppe werden den Leitlinienverantwortlichen informieren, falls zwischenzeitlich wichtige Erkenntnisse bekannt werden, die eine vorherige Überarbeitung der Leitlinie erforderlich machen. Die Leitlinienverantwortlichen werden die Mitglieder der Leitliniengruppe alle zwei Jahre kontaktieren, ob vorzeitiger Aktualisierungsbedarf besteht.

**Letzte inhaltliche Anpassung:** 19.8.2022, gültig bis 31.12.2026

**Ansprechpartner:** Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen ([stefan.vordenbaeumen@rrz-meerbusch.de](mailto:stefan.vordenbaeumen@rrz-meerbusch.de))

## 1.9 Anhänge:

Anhang 1: Angabe potentieller Interessenskonflikte

Anhang 2: Abstimmungsprozesse, Evidenztabelle, Risk-of-Bias-Bewertung

## 1.10 Literatur

- 1 Universitätsklinikum Freiburg / Deutsches Cochrane Zentrum. Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien: Version 1.0 vom 10.05.2013. Published Online First: 2013. doi:10.6094/UNIFR/2013/2
- 2 Mimura T, Kondo Y, Ohta A, *et al.* Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*;28:736–57.
- 3 Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, *et al.* Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther*;21:275.
- 4 Kommission Pharmakotherapie der DGRh, Manger B, Gaubitz M, *et al.* Empfehlungen zur Therapie mit Interleukin-1 $\beta$ -blockierenden Wirkstoffen. *Z Für Rheumatol* 2009;68:766–71. doi:10.1007/s00393-009-0542-3
- 5 Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
- 6 Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 2016.<http://www.cochrane.de/de/rob-manual>
- 7 Schmucker C, Nothacker M, Möhler R, *et al.* Bewertung des Verzerrungsrisikos von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung. Published Online First: 2017. doi:10.6094/UNIFR/12657
- 8 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) –, Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

**Versionsnummer:** 1.1  
**Erstveröffentlichung:** 08/2022  
**Nächste Überprüfung geplant:** 12/2026

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online