
Anhang

Anhang 1

Statements of Evidence – Hierarchie der Evidenz

(nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

- | | |
|-------|---|
| 1++ | Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCTs hoher Qualität mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung |
| 1+ | gut-durchgeführte Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCT mit geringem Risiko für systematische Verzerrung |
| 1- | Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCTs mit hohem Risiko für systematische Verzerrung |
| <hr/> | |
| 2++ | systematische Übersichtsarbeit hoher Qualität von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien oder
Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien hoher methodischer Qualität und sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die gefundene Assoziation kausal ist |
| 2+ | gut-durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit einem geringen Risiko für systematische Verzerrung oder confounding und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, dass die gefundene Assoziation kausal ist |
| 2- | Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit hohem Risiko für confounding oder systematische Verzerrung und dem erheblichen Risiko, dass die gefundene Assoziation nicht kausal ist |
| <hr/> | |
| 3 | Fallserien, Fallberichte |
| <hr/> | |
| 4 | Expertenmeinungen |

Grades of Recommendation – Härtegrad der Empfehlung

(nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

A	Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCT, mit 1++ bewertet und direkt anwendbar auf die Patientenpopulation oder eine Evidenzlage (body of evidence), die aus mehreren mit 1+ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt
B	Evidenzlage, die aus mehreren mit 2++ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt oder extrapolierte Evidenz, die aus Studien der Klasse 1++ oder 1+ besteht
C	Evidenzlage, die aus mehreren mit 2+ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt oder extrapolierte Evidenz, die aus Studien mit der Hierarchieebene 2++ besteht
D	Evidenzlage aus Studien bzw. Erkenntnissen der Hierarchieebene 3 oder 4 oder extrapolierte Evidenz der Hierarchieebene 2+
<input checked="" type="checkbox"/>	Gute klinische Praxis Empfehlung basierend auf der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitlinien-Gruppe

Anhang 2

ACR (American College of Rheumatology) – Klassifikationskriterien

Die Diagnose rheumatoide Arthritis ist bei Vorliegen von mindestens 4 der 7 Kriterien gesichert

Zeichen und Symptome	Kommentare/Ausführungen
■ Morgensteifigkeit	> 1 Std. für > 6 Wochen
■ Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellung oder Erguss > 6 Wochen
■ Arthritis an Hand- oder Fingergelenken	Befall mindestens eines Hand-Metacarpophalangeal- oder proximalen Interphalangealgelenkes > 6 Wochen
■ Symmetrische Arthritis (gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion)	mindestens eine Region > 6 Wochen mögliche Regionen: – Metacarpophalangealgelenke (MCP) – proximale Interphalangealgelenke (PIP) – Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP)
■ Subkutane Rheumaknoten	objektiv beobachtete subkutane Knoten
■ Rheumafaktornachweis	mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt
■ Radiologische Veränderungen	typische Veränderungen der dorsovolaren Aufnahme von Hand und Handgelenk

Anhang 3

Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis

Eine Remission liegt vor, wenn mehr als 5 Kriterien über mehr als 2 Monate erfüllt sind.

1. Morgendliche Gelenksteife < 15 Min.
2. Kein Auftreten von Ermüdung
3. Keine Gelenkschmerzen
4. Keine druckschmerzhaften Gelenke, kein Gelenkschmerz bei Bewegung
5. Keine Gelenkschwellungen
6. BSG < 30 mm/h bei Frauen, < 20 mm/h bei Männern

Es dürfen darüber hinaus keine Zeichen aktiver systemischer Manifestationen vorliegen.

Anhang 4

Health Assessment Questionnaire – HAQ

(Fragebogen zum Gesundheitszustand)

	Ohne Schwierigkeiten Score = 0	Mit leichten Schwierigkeiten Score = 1	Mit großen Schwierigkeiten Score = 2	Konnte ich nicht Score = 3
1. Anziehen & Körperpflege				
<i>Konnten Sie:</i>				
Sich selbst anziehen, einschließlich Schuhe binden und Knöpfe schließen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aufstehen				
<i>Konnten Sie:</i>				
Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich ins Bett legen und aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen				
<i>Konnten Sie:</i>				
Fleisch schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einen neuen Milchkarton (TetraPak) öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gehen				
<i>Konnten Sie:</i>				
Draußen auf ebenem Untergrund gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fünf Treppenstufen hochgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben:				
<input type="checkbox"/> Gehstock	<input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopföffner, Schlitten für Reißverschlüsse, langer Schuhlöffel, usw.)			
<input type="checkbox"/> Gehhilfe (Rollator)	<input type="checkbox"/> Speziell angepasste Hilfsmittel (z. B. zum Essen und Kochen)			
<input type="checkbox"/> Krücken	<input type="checkbox"/> Speziell angepasster Stuhl			
<input type="checkbox"/> Rollstuhl				

Bitte kreuzen Sie alle **Tätigkeiten** an, bei denen Sie für gewöhnlich **Hilfe** einer anderen Person benötigen haben:

Anziehen und Körperpflege Aufstehen Essen Gehen

	Ohne Schwierigkeiten Score = 0	Mit leichten Schwierigkeiten Score = 1	Mit großen Schwierigkeiten Score = 2	Konnte ich nicht Score = 3
5. Hygiene				
<i>Konnten Sie:</i>				
Sich ganz waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ein Vollbad nehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Nach etwas greifen				
<i>Konnten Sie:</i>				
Einen etwa 2 kg schweren Gegenstand von einer Stelle über Kopfhöhe herunterheben (z. B. eine große Tüte Zucker)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Fußboden aufzuheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Greifen und Öffnen				
<i>Konnten Sie:</i>				
Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konservengläser öffnen, die schon einmal offen waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Andere Tätigkeiten				
<i>Konnten Sie:</i>				
Besorgungen machen und einkaufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausarbeiten oder Gartenarbeiten erledigen (z.B. Staubsaugen oder Unkraut jäten)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Erhöhter Toilettensitz | <input type="checkbox"/> Badewannenhandgriff |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz | <input type="checkbox"/> Greifhilfen mit langem Handgriff |

Bitte kreuzen Sie alle **Tätigkeiten** an, bei denen Sie für gewöhnlich **Hilfe** einer anderen Person benötigt haben:

- | | | | |
|----------------------------------|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Nach etwas greifen | <input type="checkbox"/> Greifen und Öffnen
von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Besorgungen
und Hausarbeiten |
|----------------------------------|---|---|--|

■ **Scoring** [169, 170]

Addition der Werte aller 8 Bereiche und anschließende Division durch 8 ergibt einen Wert zwischen 0 und 3

keine Beeinträchtigung=0 stärkste Beeinträchtigung=3

Anhang 5: Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie

ACR-Responder-Kriterien

- Anzahl der empfindlichen/schmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden 5 Parameter muss es zu einer Besserung im Vergleich zum Ausgangswert gekommen sein [171]:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician's global assessment)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient's global assessment)
- Patientenbeurteilung des Schmerz (visuelle Analogskala)
- Funktionsbehinderungsindex (Health Assessment Questionnaire – HAQ)
- akute Phase Parameter (CRP/BSG)

ACR 20, ACR 50, ACR 70 entsprechen jeweils einer 20%-, 50%- oder 70%-Besserung der oben genannten Kriterien.

DAS-EULAR Responder-Kriterien (European League against Rheumatism)

Den EULAR-Kriterien [172] liegt die Interpretation der Veränderungen der Werte des DAS (Disease Activity Score) zu Grunde, der Folgendes beinhaltet:

- Anzahl schmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- BSG
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

DAS-Werte $> 2,8$ reflektieren üblicherweise eine Krankheitsaktivität, welche die Aufnahme in klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Basistherapeutika zulässt.

Interpretation der Veränderung der DAS-Werte:

- $> 1,2$ gutes Ansprechen
- $\leq 1,2 > 0,6$ moderates Ansprechen
- $\leq 0,6$ kein Ansprechen

Radiologische Progression

Zwei Score-Systeme werden im Wesentlichen verwendet: Sharp Method [173] und Larsen-Methode [174]. Siehe Diagnoseteil der „Loseblattsammlung“ der Kommission für Qualitätssicherung in der Rheumatologie: www.rheumanet.org/qs_dgrh.

Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.

Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

1 Ja

Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen

2 Ja, aber mit Mühe

Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen

3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe

Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft

		Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1.	Können Sie Brot streichen?	1	2	3
2.	Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	1	2	3
3.	Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	1	2	3
4.	Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	1	2	3
5.	Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	1	2	3
6.	Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	1	2	3
7.	Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	1	2	3
8.	Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	1	2	3
9.	Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	1	2	3
10.	Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	1	2	3
11.	Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	1	2	3

		Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
12.	Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	1	2	3
13.	Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	1	2	3
14.	Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z. B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	1	2	3
15.	Können Sie einen schweren Gegenstand (z. B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	1	2	3
16.	Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	1	2	3
17.	Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	1	2	3
18.	Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	1	2	3

Anhang 6: Evidenztabellen

Tabelle 5. Monotherapie klassische DMARDs (vergleichende Studien bei der frühen RA)

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Ziel- kriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Jessop, J et al. 1998 [49]	Hydroxychloroquin Penicillamin Gold i. m. Auranofin	Jede ↔ die jeweils anderen Therapiearme	541	2 Jahre	5 Jahre	% Pat., die nach 5 Jahren noch erstes DMARD erhalten oder erzielte Remission	HQC 30% Penicillamin 53% Gold i. m. 34% Auranofin 31%	kein primärer Gruppenvergleich definiert
Jaarsveld, C et al. 2000 [29]	3 Strategien HQC → Auranofin ^a Gold i. m. → D-Pen ^b MTX → SSZ ^c	Jede ↔ die jeweils anderen Therapiearme	313	< 1 Jahr	2 Jahre	– Schmerz – Funktion – Gelenkscore – BSG – radiolog. nachg. Schaden	Kein sign. Unter- schied mit Aus- nahme radiolog. Progression Strategie a sign. schlechter als b und c	keine adäquate Defi- nition eines primären Zielkriteriums/kein primärer Gruppenver- gleich
Zeidler, H et al. 1998 [54]	Cyclosporin ^a	Gold i. m. ^b	375	1 Jahr	18 Monate	radiolog. Progression (joint damage score ≤ 3 Punkte = responder)	kein sign. Unterschied 30% ^a ↔ 34% ^b (responder)	
v. d. Heijde, D et al. 1989 [51]	HQC ^a	SSZ ^b	60	15/13 Monate	48 Wochen	radiolog. Progression (% Patienten ohne Erosionen)	sign. Unterschied 12% ^a ↔ 32% ^b	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Ziel- kriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Menninger, H et al. 1998 [57]	MTX ^a	Gold i.m. ^b	174	26/22 Monate	3 Jahre	Prozentsatz der Pat. mit Inaktivität	keine sign. Unterschiede 33% ^a ↔ 38% ^b	ebenfalls kein Unterschied im DAS; kein Unter- schied hinsichtl. radiolog. Pro- gression nach 1 Jahr [58]
Landewe, R et al. 1994 [53]	Cyclosporin	Chloroquin	88	7/6 Monate	24 Wochen	Abnahme swollen joint count	keine sign. Unterschiede	

↔ getestet gegen; → gefolgt von; xy^a Strategie a; HAQ Health Assessment Score; DAS Disease Activity Score; ACR 20 American College of Rheumatology – 20%; AUC Area Under Curve

Tabelle 6. Leflunomid

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Zielkriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Smolen, J et al. 1999 [86]	Leflunomid	Placebo oder Sulfasalazin	358	5,7–7,6 Jahre	24 Wo.	Veränderung – tender joint count – swollen joint count – Gesamt- beurteilung	Leflunomid sign. besser als Placebo; kein Unterschied zu SSZ	ACR 20 nach 24 Wochen 55% Leflunomid 56% SSZ 29% Placebo
Strand, V et al. 1999 [87]	Leflunomid ^a	Placebo ^b oder MTX ^c	482	6,5–7 Jahre	52 Wo.	ACR 20 (Leflunomid ↔ Pla- cebo)	sign. Unterschied 52% ^a ↔ 26% ^b 46% ^c	
Emery, P et al. 2000 [88]	Leflunomid	MTX	999	3,5–3,8 Jahre	104 Wo.	– tender joint count – swollen joint count – patients global assessment – physicians global assessment	nach 1 Jahr sign. Unterschied zugunsten LEF in allen 4 Para- metern, nach 2 Jah- ren sign. Unterschied zugunsten LEF nur für swollen joint count und physicians global assessment	keine Adjustierung für multiples Testen
Kremer, J et al. 2002 [89]	Leflunomid + MTX ^a	MTX ^b	263	10,5–12,7 Jahre	24 Wo.	ACR 20	sign. Unterschied 46% ^a ↔ 19,5% ^b	

Tabelle 7. Biologicals: Mono- und Kombinationstherapie

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Zielkriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Maini, R et al. 1999 [90]	MTX + Infliximab ^a (4 Dosierungen)	MTX ^b	428	ca. 8 Jahre	30 Wo.	ACR 20	signifikanter Unterschied ca. 50% ^a ↔ 20% ^b	keine exakte Angabe der Werte für ACR 20 im Text
Lipsky, P et al. 2000 [91]	Nachbeobachtung von [90]		428		54 Wo.		signifikanter Unterschied 42–59% ^a ↔ 17% ^b	
Maini, R et al. 1998 [92]	MTX + Infliximab ^a (3 Dosierungen)	Infliximab 3 Dos. oder MTX	101	7,6–14 Jahre	26 Wo.			Dosisfindungsstudie
Weinblatt, M et al. 2003 [93]	MTX + Adalimumab ^a (3 Dosierungen)	MTX ^b	271	11,1–13,1 Jahre	24 Wo.	ACR 20	signifikanter Unterschied 48–67% ^a ↔ 14,5% ^b	
Weinblatt, M et al. 1999 [94]	MTX + Etanercept	MTX	89	13 Jahre	24 Wo.	ACR 20	signifikanter Unterschied 71% ↔ 27%	

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Zielkriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Bathon, J et al. 2000 [56]	Etanercept 10 mg ^a /25 mg ^b	MTX ^c	632	12 Monate	12 Mon.	Gesamtansprechrates in den ersten 6 Monaten (AUC)	signifikanter Unterschied 25 mg ^b Etanercept besser als MTX ^c	ACR 20 nach 12 Mon. kein Unterschied 72% ^a ↔ 65% ^b
Genovese, L et al. 2002 [175]	Nachbeobachtung von [56]		414 voll- ständig		weitere 12 Mon.	ACR 20	signifikanter Unterschied 72% Etanercept 25 mg ^a ↔ 59% MTX ^c	Radiolog. Progression (Veränderung Sharp score) signifikant geringer 1,3 Einheiten ^c ↔ 3,2 Einheiten ^c
Moreland, L et al. 1999 [95]	Etanercept 10 mg ^a /25 mg ^b	Placebo ^c	234	12 Jahre	6 Mon.	ACR 20 und ACR 50 nach 3 und 6 Monaten	signifikanter Unterschied nach 6 Monaten ACR 20 51% ^a /59% ^b ↔ 11% ^c	ACR 50 nach 6 Monaten 40% ^a /24% ^b ↔ 5% ^c
Cohen, S et al. 2002 [96]	Anakinra ^a (5 Dosierungen)	MTX ^b	419	6,3–8,8 Jahre	24 Wo.	ACR 20 nach 12 und 24 Wochen	nach 24 Wochen signifikanter Unterschied 1 mg/kg KG Anakinra (42%) ^b ↔ MTX (23%) ^b	für alle weiteren Dosierungen kein sign. Unterschied nachweisbar

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Kh- dauer	Dauer	primäres Zielkriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	Anmerkungen
Bresnihan, B et al. 1998 [97]	Anakinra ^a (3 verschiedene Dosierungen)	Placebo ^b	472	3,7–4,3 Jahre	24 Wo.	ACR 20 nach 24 Wochen	höchste Dosis (150 mg/Tag) ist Placebo über- legen 43% ^a ↔ 27% ^b	keine Adjustierung für multiples Testen
Klareskog, L et al. 2004 [180]	Etanercept + MTX	Etanercept oder MTX	682	6,3–6,8 Jahre	24 Wo.	ACR-N AUC	signifikant besseres Abschneiden der Kombinations- therapie gegen- über den Mono- therapien bezügl. primärem Ziel- parameter	ACR-N AUC schlecht hinsichtlich klein. Relevanz zu be- urteilendes primäres Zielkriterium Kein Unterschied hinsichtlich ACR 20/50/70 der beiden Monotherapien

Tabelle 8. Kombinationstherapie der frühen rheumatoiden Arthritis

Referenz	Intervention	Kontrolle	N Gesamt	Typ	Dauer	primäres Zielkriterium	Ergebnis für primäres Zielkriterium	sekundäres Zielkriterium	
								DAS	HAQ
Haagsma, CJ et al. 1997 [59]	SSZ + MTX ^a	SSZ ^b oder MTX ^c	105	doppel- blind	52 Wo.	Veränderung DAS	kein sign. Unterschied -1,9 ^a ↔ -1,6 ^b / -1,7 ^c	s. primäres Zielkriterium	-0,5 ^a ↔ -0,3 ^b SSZ -0,4 ^c MTX
Dougados, M et al. 1999 [60]	MTX + SSZ ^a	SSZ ^b oder MTX ^c	209	doppel- blind	52 Wo.	Veränderung patient's global assessment	kein sign. Unterschied -0,8 ^a ↔ -0,9 ^{b,c}	-1,26 ^a ↔ -1,2 SSZ ^b -0,9 MTX ^c	-0,7 ^a ↔ -0,74 SSZ ^b -0,73 MTX ^c
Möttonen, T et al. 1999 [52]	SSZ + MTX + HCQ + Prednison ^a	SSZ oder MTX ^b (gemeinsame Auswertung)	199	offen	2 Jahre	Remission	Kombination besser 37% ^a ↔ 18% ^b	keine Angabe	-0,6 ^a ↔ -0,6 ^b
Boers, M et al. 1999 [61]	SSZ + MTX + Prednisolon ^a „step down“- Therapie	SSZ ^b	155	doppel- blind	28 Wo.	Veränderung „pooled index“ 5 Messpunkte zusammengefasst	Kombination besser 1,4 ^a ↔ 0,8 ^b	-2,1 ^a ↔ -1,3 ^b	-1,1 ^a ↔ -0,6 ^b
Proudman, SM et al. 2000 [55]	MTX + Cyclospo- rin ^a	SSZ- SSZ ^b	82	offen	48 Wo.	ACR 20 und ACR 50	kein sign. Unterschied ACR 20 58% ^a ↔ 45% ^b ACR 50 40% ^a ↔ 31% ^b	-2,2 ^a ↔ -1,9 ^b	-0,6 ^a ↔ -0,6 ^b

Eine weitere Studie untersucht HCQ + Dapsone versus HCQ oder Dapsone allein, aber nur die Patienten in den beiden Monotherapiegruppen haben eine mittlere Krankheitsdauer von <2 Jahren [177]. In einer Studie, welche die Kombination von D-Penicillamin und Chloroquin mit den jeweiligen Monosubstanzen vergleicht, bestehen ebenfalls große Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer der eingeschlossenen Patienten [178].

Tabelle 9. Vergleich von Therapiestrategien

Best: Vierarmige Studie zum Vergleich der Effektivität verschiedener therapeutischer Strategien; Messung der Krankheitsaktivität alle 3 Monate

- a) Monotherapie mit DMARD/sequenziell; Beginn mit MTX 15 mg/Woche; bei Bedarf (DAS > 2,4) Erhöhung bis auf 25–30 mg/Woche; bei weiter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität ⇒ Umsetzen auf anderes DMARD/Monotherapie
- b) Kombinationstherapie/Step-up; Beginn mit MTX 15 mg/Woche; bei Bedarf (DAS > 2,4) Erhöhung bis auf 25–30 mg/Woche; bei weiter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität ⇒ Kombination mit SSZ; bei weiter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität zusätzlich Kombination mit Hydroxychloroquin
- c) Kombinationstherapie mit Prednison; Beginn mit MTX (7,5 mg/Woche) + SSZ (2 g/Tag) + 60 mg Prednison/Tag (Reduktion des Prednisons auf 7,5 mg/Tag innerhalb von 7 Wochen); bei Bedarf (DAS > 2,4) Erhöhung des MTX bis auf 25–30 mg/Woche; bei weiter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität ⇒ Kombination von MTX und CSA; im Falle von ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität (DAS ≤ 2,4 für mindestens 6 Monate) ⇒ zunächst Versuch der Reduktion des Prednisons
- d) Kombinationstherapie mit Infliximab; Beginn mit MTX (25–30 mg/Woche) + Infliximab (3 mg/kg) in den Wochen 0, 2, 6 und danach alle 8 Wochen; bei Bedarf (DAS > 2,4) Erhöhung der Infliximabdosis auf 6 mg/kg bis 10 mg/kg alle 8 Wochen; bei weiter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität ⇒ Umstellen von MTX auf SSZ; im Falle von ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität (DAS ≤ 2,4 für mindestens 6 Monate) ⇒ Reduktion der Infliximabdosisierung

TICORA: Zweiarmlige Studie zum Vergleich der Effektivität verschiedener therapeutischer Strategien

- a) Intensiviertes therapeutisches Management; regelmäßige Beurteilung der Krankheitsaktivität durch **einen** Rheumatologen einmal monatlich; Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels Kombination aus BSG + Ritchieindex + Anzahl geschwollener Gelenke + Patient global assessment of disease; Beginn der Therapie mit SSZ (500 mg/Tag), Steigerung der Dosis bis auf 40 mg/kg/Tag; bei den monatlichen Untersuchungen Injektionen von Cortison in alle geschwollenen Gelenke (maximal alle 3 Monate in ein Gelenk, maximal 3 Gelenke pro Visite, maximal 120 mg Triamcinolon pro Visite); innerhalb der ersten 3 Monate wurde bei nicht bestehendem Bedarf von intraartikulären Injektionen die entsprechende Menge Prednisonäquivalent i.m. verabreicht. Bei nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität (DAS > 2,4) Eskalation der oralen Therapie (zusätzliche Gabe von MTX + Hydroxychloroquin)
- b) Routine-Management; regelmäßige Einbestellung der Patienten alle 3 Monate; keine formale Bestimmung der Krankheitsaktivität; therapeutisches Regime entsprechend den Vorgaben der behandelnden Rheumatologen

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Referenz	N Gesamt	Typ	Dauer	Primärer Endpunkt	HAQ	SHS-Zunahme	Keine radiologische Progression	DAS < 2,4
■ BeSt 4/2000– 8/2002 [187]	508; mittlere Krankheitsdauer: 2–3 Wochen	Offen, verblindete Endpunkterhebung; ITT	1 Jahr	– HAQ (Dutch Version) – radiologische Progression – gemessen mit SHS	a) 0,7 b) 0,7 c) 0,5 d) 0,5 signifikanter Unterschied: a ↔ c a ↔ d	a) 2 b) 2,5 c) 1,0 d) 1,0 signifikanter Unterschied: a ↔ c a ↔ d	a) 67% b) 73% c) 87% d) 93% signifikanter Unterschied: a ↔ c a ↔ d b ↔ c b ↔ d	a) 53% b) 64% c) 71% d) 74% signifikanter Unterschied: a ↔ c a ↔ d
Referenz	N Gesamt	Typ	Dauer	primärer Endpunkt	DAS < 2,4	DAS Abfall > 1,2		
■ TICORA 8/1999– 4/2001 [195]	110; mittlere Krankheitsdauer: 19–20 Monate	Offen, ITT	18 Monate	Abfall des DAS; Anteil der Patienten mit DAS < 2,4; Abfall > 1,2	a) 65% b) 16%	a) 82% b) 44%		

Anhang 7: Therapie-Informationsbögen Arzt und Patient (Links)

<http://www.rheumanet.org/content/m3/k3/k31/index.aspx> für Ärzte

<http://www.rheumanet.org/content/m2/k3/k31/index.aspx> für Patienten