

# Anhang

## Anhang 1

### Klassifikationskriterien der RA

#### ■ ACR – Klassifikationskriterien der RA von 1987

Diese Kriterien wurden entwickelt, um Patienten für Studien als an etablierter RA erkrankte zu klassifizieren (Arnett 1988). Dieses ist der Fall, wenn mindestens 4 der 7 Kriterien erfüllt sind.

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 2

### ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010

Die Kriterien wurden entwickelt, um Patienten möglichst verlässlich in einem früheren Stadium der Arthritis als rheumatoide Arthritis klassifizieren zu können, um so eine frühe Therapie zu ermöglichen. Diese Klassifikationskriterien werden ausdrücklich auch zur Diagnosestellung einer (frühen) RA empfohlen (Aletaha 2010)

Voraussetzung für die Anwendung der nachfolgend tabellarisch gelisteten Kriterien ist das Vorliegen mindestens einer *sicheren* Synovitis in mindestens einem *Prädilektions-Gelenk* bei fehlenden Hinweisen für eine andere Ursache (Trauma, andere entzündliche oder degenerative Gelenkaffektion).

Wenn nach den Items in der Tabelle mindestens 6 Punkte (letzte Spalte) erfüllt sind, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden. In den Spalten gilt jeweils nur der höchste Punktwert (z.B. ergeben 4 kleine (3 Pkt.) und 2 mittlere Gelenke (1 Pkt.) 3 Punkte).

geschwollen/ schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptom- dauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes*	<input type="checkbox"/> RF & ACPA negativ	<input type="checkbox"/> CRP & BSG normal	<input type="checkbox"/> <6 Wochen	0
<input type="checkbox"/> 2–10 (mittel)große*		<input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1–3 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4–10 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> >10 Gel.; ≥ 1 kleines**				5

#### Ergänzende Erläuterungen:

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

Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke.

Für die Bewertung eines Gelenkes als betroffenes Gelenk, muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaftes Gelenk der obigen Liste gewertet.

Serologie: Rheumafaktor oder ACPA werden als hoch-positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt. Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

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

## Anhang 3

---

### Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis von 2011

---

ACR/EULAR vorläufige Definition von Remission für rheumatoide Arthritis in Klinischen Studien:

- Druckschmerzhaftes Gelenke  $\leq 1$
- Geschwollene Gelenke  $\leq 1$
- CRP (mg/dl)  $\leq 1$
- PGA Patientenkrankheitsaktivitätseinschätzung für Arthritis (VAS 1–10)  $\leq 1$

oder

- SDAI  $\leq 3,3$

Ann Rheum Dis 2011; 70: 400–413

## 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
<b>1. Anziehen &amp; Körperpflege</b> <i>Konnten Sie:</i>				
Sich selbst anziehen, einschließlich Schuhe binden?	<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"/>
<b>2. Aufstehen</b> <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"/>
<b>3. Essen</b> <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"/>
<b>4. Gehen</b> <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"/> Gehilfe (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 benötigt haben:

- |  |                                    |                                |                                |
|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Anziehen und Körperpflege | <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Essen | <input type="checkbox"/> Gehen |
|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|

	Ohne Schwierigkeiten Score=0	Mit leichten Schwierigkeiten Score=1	Mit großen Schwierigkeiten Score=2	Konnte ich nicht Score=3
<b>5. Hygiene</b> <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"/>
<b>6. Nach etwas greifen</b> <i>Konnten Sie:</i>				
Etwa einen 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"/>
<b>7. Greifen und Öffnen</b> <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 zudreihen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8. Andere Tätigkeiten</b> <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 <b>Hilfsmittel</b> 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 <b>Tätigkeiten</b> an, bei denen Sie für gewöhnlich <b>Hilfe</b> 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

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:

- 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 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 klinische Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Basistherapeutika zulässt.

Interpretation der Veränderung der DAS-Werte:

- >1,2 gutes Ansprechen
- ≤1,2 >0,6 moderates Ansprechen
- ≤0,6 kein Ansprechen

#### ■ Radiologische Progression

Zwei Score Systeme werden im Wesentlichen verwendet: Sharp Method und Larsen Methode. Siehe Diagnoseteil der »Loseblattsammlung« der Kommission für Qualitätssicherung in der Rheumatologie: [www.rheumanet.crq/qs\\_dgrh](http://www.rheumanet.crq/qs_dgrh)

## Anhang 6

### 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.

<i>Sie haben drei Antwortmöglichkeiten</i>			
1 Ja	2 Ja, aber mit Mühe	3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe	
Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen	Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen	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
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 7

### 7a: Studienübersicht und Qualitätsbewertung (DMARD)

Substanz	Abkürzung
Cyclosporin-A	CSA
Methotrexat	MTX
Sulfasalazin	SSZ
Antimalariamittel	AM
Natriumaurothiomalat	GSTM
Auranofin	AUR
Penicillamin	PEN
Hydroxychloroquin	HCQ
Abatacept	ABC
Adalimumab	ADM
Etanercept	ETC
Infliximab	INX

#### ■ Legende

I: Randomisierung

II: Verdeckte Zuteilung

III: Verblindung

IV: Abbrecher/fehlende Daten berücksichtigt

V: Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung

VI: sonstige Probleme

Verzerrungspotenzial: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

+: methodisch zufriedenstellend

?: unklar

-: methodisch nicht zufriedenstellend

## Gruppe: Monotherapie

Akronym	Studie	N gesamt	Krankheitsdauer	Studien-dauer	Intervention
PROMPT	van Dongen 2007 (van Dongen 2007)	110	9,5 M	12 M	a) Methotrexat b) Placebo
SIMERA	Zeidler 1998 (Zeidler 1998)	375	1 J	18 M	a) Cyclosporin A b) Natriumurothiomalat
SIMERA	Kvien 2002 6288	287	1 J	36 M	a) Cyclosporin A b) Natriumurothiomalat
	Landewé 1994 (Landewe 1994)	88	7 M	24 W	a) Cyclosporin A+Placebo b) Placebo+Hydroxychloroquin
<i>Bathon00</i>	Bathon 2000 (Bathon 2000)	632	12 M	12 M	a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat
<i>Bathon00</i>	Kosinski 2002 (Kosinski 2002)	424	?	52 W	a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat
<i>Bathon00</i>	Genovese 2002 (Genovese 2002)	512	12 M	24 M	a) Etanercept+Placebo b) Placebo+Methotrexat
	Jessop 1998 (Jessop 1998)	541	2 J	5 J	a) Hydroxychloroquin b) Penicillamin c) Natriumurothiomalat d) Auranofin
	van der Heijde 1989 (van der Heijde 1989)	60	14,4 M	48 W	a) Hydroxychloroquin+Placebo b) Placebo+Sulfasalazin
	Braun 2008 (Braun 2008)	384	2,3 M	24 W	a) Methotrexatoral b) Methotrexat
<i>Rau98</i> <i>Rau98</i>	Rau 2002 (Rau 2002)	174	11,4 M	36 M	a) Methotrexat b) Natriumurothiomalat
	Menninger 1998 (Menninger 1998)	174	23,9 M	36 M	a) Methotrexat b) Natriumurothiomalat
	Choy 2002 (Choy 2002)	117	<1 J	12 M	a) Sulfasalazin b) Diclo
	Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126	1,4 J	6 M	a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin

	Kommentar	DMARD- Vorbehandlung	I	II	III	IV	V	VI	Verzerrungs- potenzial
	undiff. Arthritis, Symptom- dauer 9,5M	Keine Vorbehandlung mit DMARDs aber bei Bedarf Zugaben während Followup	+	+	+	-	-	?	niedrig
		Keine Vorbehandlung mit Cyclosporin A oder Natrium- aurothiomalat aber anderen DMARDs	+	+	?	?	?	+	hoch
	3J-Daten, 25% loss ggü. Zeidler 1094	kein Cyclosporin A/Natrium- aurothiomalat. 43% DMARD- Vorbehandlung	+	+	?	-	?	?	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	+	?	?	+	niedrig
		Keine Methotrexat-Vorbehand- lung. 42% mit anderen DMARDs vorbehandelt	+	?	+	+	?	+	niedrig
	bezieht sich nicht auf Bathon, aber sicher gleiche Daten. hrQoL von 2/3 Armen	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, 4 W wash-out für andere DMARDs	+	?	+	-	?	+	niedrig
	2J-Daten, 20% loss ggü. Bathon 2000		+	?	+	-	?	+	hoch
	nur bei 3/4 sealed envelopes, vorher offen, Widersprüche zu Abbrechnern, Teilanalyse per-protocol	Keine Vorbehandlung mit DMARDs	-	-	-	?	-	?	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	+	+	?	?	+	hoch
		Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Biologika; andere DMARDs washout 2-4 W	+	+	+	+	-	+	niedrig
	3J zu Rau 1998 997, radiol.EP	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Auranofin. Behandlung mit anderen DMARDs mind. 3 Monate vorher abgeschlossen	+	?	?	+	?	?	niedrig
	3J zu Rau 1998 997, klin.EP	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Auranofin. Behandlung mit anderen DMARDs mind. 3 Monate vorher abgeschlossen	+	?	?	?	?	+	niedrig
	Randomisierung »center by center« unklar	Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	+	+	-	?	niedrig
	nur 6M echte Mono, dann Strategie	vorgeschriebene Vorbehand- lung mit Antimalariamitteln	+	?	-	?	?	+	hoch

## Gruppe: Kombitherapie

Akronym	Studie	N gesamt	Krankheitsdauer	Studien-dauer	Intervention
DE019	Jamal 2009 (Jamal 2009)	78	1,8 J	52 W	a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Bejarano 2008 (Bejarano 2008)	148	8,7 M	56 W	a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Taylor 2004 (Taylor 2004)	24	1,4 J	54 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
ASPIRE	St.Clair 2004 (St Clair 2004)	1004	0,9 J	54 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
ASPIRE	Smolen 2006 (Smolen 2006)	856	0,9 J	54 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
ATTRACT	Breedveld 2004 (Breedveld 2004)	82	1,7 J	102 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
CIMESTRA	Hetland 2006 (Hetland 2006)	160	3,6 M	52 W	a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat+Placebo
COMET	Emery 2008 (Emery 2008)	542	9 M	52 W	a) Etanercept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
COMET	Kekow 2009 (Kekow 2009)	542	9 M	52 W	a) Etanercept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
PREMIER	Breedveld 2006 (Breedveld 2006)	799	0,7 J	104 W	a) Adalimumab+Methotrexat b) Adalimumab+Placebo c) Placebo+Methotrexat
PREMIER	Kimel 2008 (Kimel 2008)	525	0,7 J	2 J	a) Adalimumab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Westhovens 2009 (Westhovens 2009)	509	6,5 M	1 J	a) Abatacept+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005)	105	15,9 M	1 J	a) Cyclosporin A b) Cyclosporin A+Methotrexat c) Cyclosporin A+Hydroxychloroquin

	Kommentar	DMARD- Vorbehandlung	I	II	III	IV	V	VI	Verzerrungs- potenzial
	Kleine eRA-Subgruppe	alle Methotrexat-Versager, 4 W washout für andere DMARDs	+	?	?	?	?	-	hoch
		Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder Biologika	?	+	+	?	?	?	niedrig
	keine Sicherheitsdaten	alle Methotrexat-Versager	+	+	+	+	?	-	hoch
		Keine Methotrexat-Vor- behandlung >3 Dosen, Keine DMARDs seit 4 Wochen	+	+	+	+	?	+	niedrig
	unvollständig (Arbeitsfähig- keit bei <65J, 85%), Wider- sprüche (tab1: 856, S.720: 850)	Keine Methotrexat-Vor- behandlung	+	+	+	?	-	-	hoch
	eRA-Subgruppe, unvollst. Daten, Originalstudie (Maini 1999)	Methotrexat-Vorbehandlung	+	+	+	?	?	-	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	+	+	+	?	+	niedrig
	geplante Dauer 2J	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Etanercept, TNF-Blocker; Keine DMARDs seit 4 Wochen	+	+	+	?	?	+	niedrig
	ergänzende PRO	Keine Methotrexat-Vor- behandlung	+	+	+	?	?	+	niedrig
		Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid oder >2 DMARDs.	+	?	+	?	?	+	niedrig
	hrQoL für 2/3 Armen	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid oder >2 DMARDs. 32% DMARD- vorbehandelt	+	?	+	?	-	+	niedrig
		Keine Methotrexat-Vorbehand- lung oder kurz geringe Dosis. 3,4% andere DMARDs	+	?	+	+	?	+	niedrig
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	?	+	-	+	hoch

Gruppe: Kombitherapie					
Akronym	Studie	N gesamt	Krankheitsdauer	Studien-dauer	Intervention
PREMIER	Gerards 2003 (Gerards 2003)	120	2,8 M	48 W	a) Cyclosporin A+Placebo b) Cyclosporin A+Methotrexat
	Quinn 2005 (Quinn 2005)	20	6 M	104 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Durez 2007 (Durez 2007)	44	0,35 J	52 W	a) Infliximab+Methotrexat b) Placebo+Methotrexat
	Marchesoni 2003 (Marchesoni 2003)	61	0,9 J	12 M	a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat
	Proudman 2000 (Proudman 2000)	82	8,7 M	48 W	a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Sulfasalazin
	Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105	2,9 M	52 W	a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat
	Dougados 1999 (Dougados 1999)	209	13,3 M	52 W	a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat
GRECIA	Miranda 2004 (Miranda 2004)	149	12,7 M	12 M	a) Cyclosporin A+Chloroquin b) Cyclosporin A+Placebo
SWEFOT	Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009)	258	6,3 M	1 J	a) Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat b) Infliximab+Methotrexat

	Kommentar	DMARD- Vorbehandlung	I	II	III	IV	V	VI	Verzerrungs- potenzial
		Keine Vorbehandlung mit Methotrexat, Cyclosporin A, >1 anderes DMARD. 14% DMARD-vorbehandelt	+	?	+	?	?	+	niedrig
	PEP nach 14 W, nach 54 W offen, keine Sicherheitsdaten	Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	+	+	-	?	niedrig
	Prednisolon-Arm raus, da kein DMARD	Keine Vorbehandlung mit Methotrexat oder > 2 DMARDs	+	?	?	?	-	?	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	+	?	?	-	+	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	+	-	?	?	+	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	+	+	?	+	niedrig
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs	+	?	+	?	?	?	niedrig
		2 M washout für DMARDs	+	+	+	?	?	+	niedrig
		alle Methotrexat-Versager	+	+	-	?	-	+	hoch

Gruppe: Strategievergleiche					
Akronym	Studie	N gesamt	Krankheitsdauer	Studien-dauer	Intervention
BeSt	Goekoop-Ruiterman 2007 (Goekoop-Ruiterman 2007)	508	24 W	2 J	4 Arme (siehe Ergebnistabelle)
BeSt	van der Kooij 2008 (van der Kooij 2008)	508	24 W	4 J.	4 Arme (siehe Ergebnistabelle)
BeSt	van der Kooij 2009 (van der Kooij 2009)	508		2 J	4 Arme (siehe Ergebnistabelle)
COBRA	Boers 1997 (Boers 1997)	155	4 M	56 W	a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Prednisolon step down b) Sulfasalazin+Placebo
FinRaCo	Möttönen 1999 (Möttönen 1999)	195	8 M	2 J	a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Hydroxychloroquin+Prednisolon b) Sulfasalazin/Methotrexat+ Prednisolon
	van Jaarsveld 2000 (van Jaarsveld 2000)	313	<1 J	2 J	a) Hydroxychloroquin --> Auranofin b) imG --> Penicillamin c) Methotrexat--> Sulfasalazin
TICORA	Grigor 2004 (Grigor 2004)	111	19 M	18 M	a) Intensivbehandlung b) Routinebehandlung
MASCOT	Capell 2007 (Capell 2007)	687/165	1,8 J	18 M	a) Sulfasalazin+Methotrexat b) Sulfasalazin+Placebo c) Placebo+Methotrexat
CARDERA	Choy 2008 (Choy 2008)	476	4,0 M	2 J	a) Methotrexat+Cyclosporin A b) Methotrexat+Prednisolon c) Methotrexat+Cyclosporin A+ Prednisolon
	Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126	1,4 J	3 J	a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin
	Marchesoni 2002 (Marchesoni 2002)	62	0,8 J	24 M	a) Methotrexat b) Cyclosporin A
	Saunders 2008 (Saunders 2008)	96	11,5 M	1 J	a) Sulfasalazin+Methotrexat+ Hydroxychloroquin b) Sulfasalazin-> Methotrexat-> Hydroxychloroquin
	Verstappen 2005 (Verstappen 2005)	562	<1 J	2 J	a) Methotrexat b) Hydroxychloroquin c) imG d) NSAR

	Kommentar	DMARD- Vorbe-handlung	I	II	III	IV	V	VI	Verzerrungs-potenzial
		keine, außer Antimalariamittel	+	+	?	+	-	+	niedrig
	4J-Daten, 11% loss	keine, außer Antimalariamittel	+	+	?	?	-	+	niedrig
		keine, außer Antimalariamittel	+	+	?	+	?	+	niedrig
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs außer Antimalaria-mittel	+	+	+	+	?	?	niedrig
		Keine	+	+	-	+	?	?	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARDs, Corticoiden, Zyto-toxika und Immunosuppressiva	+	+	-	?	?	+	hoch
		Keine Vorbehandlung mit DMARD-Kombination	+	+	?	+	?	+	niedrig
	Nur wenige Patienten partizipieren in Phase II	Keine Vorbehandlung mit Sulfasalazin oder Methotrexat	+	+	+	+	?	-	niedrig
	Faktorielles Design Cyclosporin A/Prednisolon, matching Placebo	Keine Angaben, 14% vor-behandelt	+	+	+	?	?	?	niedrig
	6M-Daten oben als Mono-therapie	Vorbehandlung mit Anti-malariamitteln	+	?	?	?	?	?	hoch
		Methotrexat+Cyclosporin A (in den ersten 6 Monate der Studie vorgeschrieben)	+	?	?	?	?	-	hoch
		keine, außer Hydroxychloroquin	+	+	?	+	?	?	niedrig
	Keine Daten zum eigentlichen Gruppenvergleich, Keine Sicherheitsdaten	Keine Angaben	+	+	-	+	?	?	hoch

## 7b: Evidenztabellen (DMARD)

---

Die Evidenztabellen sind alle identisch aufgebaut: 1. Zeile Komparator A, 2. Zeile Komparator B, 3. Zeile ggf. Angaben zur statist. Signifikanz.

RoB	Verzerrungspotenzial auf Studienebene (risk of bias)
*	signifikanter Unterschied
&	Unterschied als nicht signifikant angegeben
PEP	primärer Endpunkt
RoB	risk of bias = Verzerrungspotenzial auf Studienebene
UE	Unerwünschte Ereignisse
TS	total score
DS	damage score
ES	errosion score

Gruppe: Mono vs. Mono Klasse: klass. DMARD vs. Placebo/NSAR										
Vergleich	Patienten Dauer RoB	Klinik		Funktion Struktur			Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
Studie		RA-Diagnose	DAS	HAQ	SHS-Nonprogression	Sharp TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
<b>Methotrexat Placebo</b>										
PROMPT van Dongen 2007 (van Dongen 2007)	110 12 M niedrig	HR 1,7 *	nicht be- richtet		88% 73%		9,1 9,1	9,1 7,3		Studie bei Patienten mit unspezifischer Arthritis ohne definitive RA-Diagnose
<b>Sulfasalazin Diclo</b>										
Choy 2002 (Choy 2002)	117 12 M niedrig		ähn- lich &	ähn- lich &		+3,9 +11,7 *	73,4 52,7	45,0 21,8	10,9 20,0	

Gruppe: Mono vs. Mono  
 Klasse: klass. DMARD vs. klass. DMARD

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion HAQ
		ACR50-Response	DAS28	DAS	EULAR-Response	ACR Response	
<b>Methotrexat Cyclosporin A</b>							
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	57% 31% *					
<b>Methotrexat Natrium- aurothiomalat</b>							
Rau 2002, Menninger 1998 (Rau 2002;Menninger 1998)	174 36 M niedrig		-2,09 -1,86				
<b>Methotrexat Sulfasalazin</b>							
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig			-0,87 -1,15	38% 34%	59% 59% &	-0,73 -0,74 &
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig			0,06 &	43% 41%		-0,46 -0,32
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	57% 33% *					
<b>Methotrexat sc Methotrexat po</b>							
Braun 2008 (Braun 2008)	384 24 W niedrig	62% 59% &		3,3 3,7			-0,4 -0,5 &
<b>Cyclosporin A Natriumaurothiomalat</b>							
SIMERA Zeidler 1998, Kvien 2002 (Zeid- ler 1998;Kvien 2002)	375 18 M hoch						-0,4 -0,4 &
<b>Cyclosporin A Antimalariamittel</b>							
Landewe 1994 (Landewe 1994)	88 24 W niedrig						

Struktur				Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
Ratingen-Score	Larsen-DS	Larsen-TS	SHS-TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
							nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
+11,8 +9,8 &					16,1 52,9 *		
				21,7 30,9	10,1 14,7	7,2 10,3	
				5,7 35,3	5,7 35,3	0,0 8,8	
							nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
				14,9 11,6	9,3 4,3	1,0 2,1	
	11,7 9,8 &			42,0 54,0 *	24,1 34,6		In Kvien 2002 3J-Daten 25% loss: dabei Larsen ↔*, HAQ ↑*, Abbruch (↓)
				9,1 13,6	0,0 4,5	4,5 4,5	alte Studie, keine prädef. EPs außer Sicherheit

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion
		ACR50-Response	DAS28	DAS	EULAR-Response	ACR Response	
<b>Cyclosporin A Sulfasalazin</b>							
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	31% 33%					
<b>Antimalariamittel Penicillamin</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						-0,28 -0,08
<b>Antimalariamittel Natriumurothiomalat</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						-0,28 +0,06
<b>Antimalariamittel Auranofin</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						-0,28 -0,32
<b>Antimalariamittel Sulfasalazin</b>							
van der Heijde 1989 (van der Heijde 1989)	60 48 W hoch						
<b>Penicillamin Natriumurothiomalat</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						-0,08 +0,06
<b>Penicillamin Auranofin</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						-0,08 -0,32
<b>Natriumurothiomalat Auranofin</b>							
Jessop 1988 (Jessop 1998)	541 5 J hoch						+0,06 -0,32

Struktur				Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
Ratingen-Score	Larsen-DS	Larsen-TS	SHS-TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
							nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
		+20,9 +17,0		59,0 27,0	1,0 1,0	46,0 20,0	
		+20,9 +17,9		59,0 21,0	1,0 <1,0	46,0 16,0	
		+20,9 +16,6		59,0 42,0	1,0 0,0	46,0 34,0	
			17,3 7,3 *	36,7 30,0	3,3 13,3	30,0 10,0	alte Studie ohne »moderne« EPs
		+17,0 +17,9		27,0 21,0	1,0 <1,0	29,0 16,0	
		+17,0 +16,6		27,0 42,0	1,0 0,0	20,0 34,0	
		+17,9 +16,6		21,0 42,0	<1,0 0,0	16,0 34,0	

Gruppe: Mono vs. Mono  
 Klasse: klass. DMARD vs. Biologikum

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik		Funktion		
		ACR50-Response	DAS28	HQA	SF36-PCS	SF36-MCS
<b>Methotrexat Adalimumab</b>						
Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006;Kimmel 2008)	799 104 W niedrig	43% 37% &	25% 25%	-0,9 -0,9		
<b>Methotrexat Etanercept</b>						
Bathon 2000, Kosinski 2002, Genovese 2002 (Bathon 2000;Kosinski 2002;Genovese 2002)	632 12 M 424 niedrig	ähn- lich &		-0,76 -0,73 &	+9,6 +10,7 &	+4,1 +3,6 &

	Struktur	Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
	SHS-TS				
	10,4 5,5 *	34,2 39,1	7,4 9,5	17,9 19,0	Kimel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe
	+1,59 +1,00 &	21,0 15,0 &	11,0 5,0 *	4,0 5,0 &	Ergebnisse für 25mg Etanercept, Kosinski 2002 nur 25mg berichtet, Genovese 2002 mit 20% loss (RoB: hoch): hier ACR50 ↔*, HAQ ↑*, SHS-TS ↑*, Abbrecher (↑)

■ **Tabelle Gruppe:** Mono vs. Kombi  
**Klasse:** klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD  
 Langversion

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion
		ACR50-Response	DAS28	DAS	ACR-Response	EULAR-Response	
<b>Cyclosporin A+Antimalariamittel Cyclosporin A</b>							
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005)	105 1 J hoch	20,0% 17,4%					nicht berichtet
GRECIA Miranda 2004 (Miranda 2004)	149 12 M niedrig	48% 47% &					0,2 0,4 &
<b>Cyclosporin A+Methotrexat Cyclosporin A</b>							
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005)	105 1 J hoch	58% 19% *					nicht berichtet
Gerards 2003 (Gerards 2003)	120 48 W niedrig	48% 25% *					-0,87 -0,90 &
<b>Cyclosporin A+Methotrexat Methotrexat</b>							
Marchesoni 2003 (Marchesoni 2003)	61 12 M hoch	50% 42%&					nicht berichtet
CIMESTRA Hetland 2006 (Hetland 2006)	160 52 W niedrig	52% 67% &					-0,3 -0,4 &
<b>Cyclosporin A+Methotrexat Sulfasalazin</b>							
Proudman 2000 (Proudman 2000)	82 48 W hoch	40% 31% &	-2,2 -1,9 &				-0,6 -0,6 &
<b>Sulfasalazin+Methotrexat Methotrexat</b>							
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig			-1,26 -0,87 *	65% 59%&	38% 38%&	-0,70 -0,73 &

Struktur						Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
Larsen-DS	Larsen-ES	mod. Larsen	SHS-DS	SHS-TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit		
+2,97 +2,76 &	+1,00 +1,21 &				17,1 14,3	11,4 5,7	5,7 8,6		
					26,0 25,0	11,0 7,0	1,0 1,0		
+0,97 +2,76 &	+0,30 +1,21 &				15,6 14,3	12,5 5,7	0,0 8,6		
		+2,0 +7,5 *			43,3 45,0 &	20,0 10,0 &	23,3 35,0 &		
			1,93 7,47 *		26,7 6,5 &	23,3 6,5	0,0 0,0		
		-0,2 0,4 &			13,8 15,0	1,3 3,8	5,0 5,0	ACR50-Daten abgelesen	
			1,00 1,25 &		20,0 23,8 &	7,5 9,5	2,5 23,8*		
				+3,46 +4,50 &	25,0 21,7	13,2 10,1	4,4 7,2		

■ Tabelle (Fortsetzung)

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion
		ACR50-Response	DAS28	DAS	ACR-Response	EULAR-Response	
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig			0,04 &			-0,51 -0,46
<b>Sulfasalazin+Methotrexat Sulfasalazin</b>							
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig			-1,26 -1,15	65% 59% &	38% 34% &	-0,70 -0,74 &
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig			0,1 &			-0,51 -0,32

■ Tabelle Gruppe: Mono vs. Kombi  
Klasse: Biologikum + klass. DMARD vs. Biologikum

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik			Funktion
		ACR50-Response	EULAR-Response	DAS28	
<b>Adalimumab+Methotrexat Adalimumab</b>					
PREMIER Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008)	525 2J niedrig	59% 37% *		49% 25% *	-1,0 -0,9 &

Struktur						Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
Larsen-DS	Larsen-ES	mod. Larsen	SHS-DS	SHS-TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit		
					16,7 5,7	13,9 5,7	2,8 0,0		
				+3,46 +4,64 &	25,0 30,9	13,2 14,7	4,4 10,3		
					16,7 35,3	13,9 26,5	2,8 8,8		

Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
SHS-TS	SHS-DS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
1,9 5,5 *		24,3 39,1	11,9 9,5 &	4,9 19,0	Kimel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe

■ **Tabelle Gruppe: Mono vs. Kombi**  
**Klasse: Biologikum + klass. DMARD vs. klass. DMARD**

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion				
		ACR50-Response	DAS28-Remission	DAS28-Response	DAS28	EULAR-Response	HAQ	HAQ-Response	SF36-PCS	SF36-MCS	EQ5D
<b>Abatacept+Methotrexat Methotrexat</b>											
Westhovens 2009 (West- hovens 2009)	509 1 J niedrig	57,4% 42,3% *	41,4% 23,3% *					71,9% 62,1% *			
<b>Adalimumab+Methotrexat Methotrexat</b>											
DE019 Jamal 2009 (Jamal 2009)	78 52 W hoch	46,3% 5,4%					-0,77 -0,33 *				
Bejarano 2008 (Bejarano 2008)	148 56 W niedrig	56,0% 45,2% &			3,0 3,8 *		-0,7 -0,4 *				
PREMIER Breedveld 2006, Kimel 2008 (Breed- veld 2006; Kimel 2008)	799 104 W niedrig	59% 53% *	49% 25% *				-1,0 -0,9 *	72% 63% *	47,8 44,4	52,6 51,5	
<b>Etanercept+Methotrexat Methotrexat</b>											
COMET Emery 2008, Kekow 2009 (Emery 2008; Kekow 2009)	542 52 W niedrig	71% 49% *	50% 28% *				-1,02 -0,72 *				0,34 0,29 *
<b>Infliximab+Methotrexat Methotrexat</b>											
Taylor 2004 (Taylor 2004)	24 54W hoch	25% 0% &		25% 18,2% &							

			Struktur					Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
RAQoL	Verlust Arbeitsfähigkeit		SHS-TS	GMS-TS	MRT Synovitis	MRT Ödem	MRT Erosion	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
				0,63 1,06 *				9,4 10,3	3,1 4,3	0,0 3,2	
			0,39 5,71 *					13 30	4,9 5,4	2,4 13,5	Subgruppe aus DE019 mit eRA (78/407 Pat.), Pat.mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen
7,6 -4,7 *	18,7% 39,7% *							33,3 50,1	6,7 6,8	17,3 35,6	
			1,9 10,4 *					24,3 34,2 *	11,9 7,4 &	4,9 17,9	Kimel 2008 mit unklaren QoL-Daten (keine Gruppenvergleiche)
	9% 24% *		0,27 2,44					19,3 29,5	10,2 12,7	3,3 9,0	
			+3,3 +12,2 &								Pat. mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen, keine Sicherheitsdaten

■ Tabelle (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion				
		ACR50-Response	DAS28-Remission	DAS28-Response	DAS28	EULAR-Response	HAQ	HAQ-Response	SF36-PCS	SF36-MCS	EQ5D
ASPIRE St.Clair 2004, Smolen 2006 (St Clair 2004; Smolen 2006)	1004 54W niedrig	50,4% 32,1% *			3,7 4,6 *		0,88 0,68 *				
ATTRACT Breedveld 2004 (Breedveld 2004)	82 102W hoch	59% 37% *		49% 25% *			-1,0 -0,9 &				
Quinn 2005 (Quinn 2005)	20 54+50W niedrig	80% 40% *					besser *				
Durez 2007 (Durez 2007)	44 52W hoch	gleich &		besser *	2,78/- 1,6	70% 40%	gleich				

■ Tabelle Gruppe: Kombi vs. Kombi

Klasse: klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD + klass. DMARD

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik	Funktion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
				Larsen-DS	Larsen-ES	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
<b>Cyclosporin A+Methotrexat</b> <b>Cyclosporin A+Antimalariamittel</b>									
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005)	105 52W hoch	58% 20% *	nicht berichtet	+0,97 +2,97&	+0,30 +1,00&	15,6 17,1	12,5 11,4	0,0 5,7	

			Struktur					Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
RAQoL	Verlust Arbeitsfähigkeit	SHS-TS	GMS-TS	MRT Synovitis	MRT Ödem	MRT Erosion	Gesamt	UE	Unwirksamkeit		
	0,5% 1,3% &	0,5 3,7 *					19,8 20,1	9,2 3,0	3,2 9,1	nur 6mg/kg, Arbeitsfähigkeitsdaten Smolen 2006 zweifelhaft (RoB: hoch)	
		1,9 5,5 *					24,3 39,1 *	11,9 9,5 &	4,9 19,0	Pat. mit ungenügendem Methotrexat-Ansprechen, Subgruppe mit eRA, unvollst. Daten ohne Sicherheitsdaten: hier Struktur ↑*	
besser *		gleich		3,8 6,6 *	besser *	besser *				12-Monatsdaten angegeben, nach 12 Monaten ohne Infliximab kein Unterschied, keine Sicherheitsdaten	
				-10,5 -4,5 *	-9 -2	1 1	6,7 14,2	6,7 0,0			

■ Tabelle Gruppe: Kombi vs. Kombi

Klasse: klass. DMARD + klass. DMARD + klass. DMARD vs. Biologikum + klass. DMARD

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik			Funk- tion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		ACR50-Response	EULAR-Response	DAS28		HAQ	SHS-TS	SHS-DS	Gesamt	UE	
<b>Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat</b>											
<b>Infliximab+Methotrexat</b>											
SWEFOT Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009)	258 1J hoch	15% 25% *	25% 39% *			nicht be- richtet		31,5 18,0	10,8 7,8	13,8 7,8	DAS28, Röntgen- Scores fehlen obwohl erhoben

■ **Tabelle Gruppe: Strategiestudien**

Studie	Patienten	Intervention
<p>BeST Goekoop-Ruiterman 2007, vd Kooij 2009, vd Kooij 2008 (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008)</p>	<p>508 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p>	<p>Es wurden vier Therapiestrategien verglichen: a) sequenzielle Monotherapie, begonnen mit Methotrexat b) step-up Kombinationstherapie, begonnen mit Methotrexat c) Kombitherapie, begonnen mit Methotrexat+Sulfasalazin und step-down Prednison d) Kombitherapie, begonnen mit Methotrexat+Infliximab. Die Behandlung wurde randomisiert zugeteilt und erfolgte offen. Alle drei Monate wurde von einer verblindeten Fachkrankenschwester der DAS28 erhoben und darauf basierend die Therapie entsprechend dem Algorithmus des jeweiligen Therapiearmes folgend angepasst.</p>
<p>FINRACO Möttönen 1999 (Möttönen 1999)</p>	<p>199 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p>	<p>In der Studie wurde verglichen a) Sulfasalazin b) Sulfasalazin, Methotrexat, Hydroxychloroquin und Prednisolon Bei Therapieversagen erfolgte die weitere Behandlung nach einem Algorithmus; zusätzliche Kortisonbehandlung war erlaubt.</p>
<p>COBRA Boers 1997 (Boers 1997)</p>	<p>155 Patienten mit früher RA und aktiver Erkrankung ohne DMARD-Vorbehandlung</p>	<p>Es wurden 2 Therapiestrategien verblindet verglichen: a) eine Monotherapie mit Sulfasalazin b) Sulfasalazin mit Methotrexat und Prednisolon, wobei Prednisolon rasch reduziert, ab der 28. Woche ganz ausgeschlichen, und Methotrexat ab der 40. Woche ausgeschlichen wurde.</p>
<p>van Jaarsveld 2000 (van Jaarsveld 2000)</p>	<p>313 Patienten mit früher RA ohne DMARD-Vorbehandlung</p>	<p>In der Studie wurden drei Strategien offen verglichen: a) Hydroxychloroquin, bei Versagen Auranofin b) Natriumauriothiomalat, bei Versagen Penicillamin c) Methotrexat, bei Versagen Sulfasalazin.</p>
<p>TICORA Grigor 2004 (Grigor 2004)</p>	<p>111 Patienten mit früher RA, die zuvor keine DMARD-Kombinationsbehandlung erhalten hatten</p>	<p>In der Studie wurde eine intensive Behandlung mit monatlichen Kontrollen, Medikation nach einem Algorithmus und großzügiger intra-artikulärer Cortisongabe mit dreimonatlicher Routineversorgung durch einen Facharzt verglichen.</p>

Ergebnisse	Kommentar
<p>Der primäre Endpunkt war der klinische HAQ-Score und der radiologische Sharp-van der Heijde Score (SHS). Ergebnisse liegen für 2 Jahre Beobachtungsdauer und Teilergebnisse für 4 Jahre vor. Nach 2 Jahren unterschied sich der HAQ nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch wurde bei initialer Kombitherapie (Arm c und d) schneller Besserung erreicht. Dies wurde auch für andere patient-reported outcomes so gesehen. Das radiologische Ergebnis war bei initialer Kombitherapie signifikant besser als in den anderen Armen, unterschied sich jedoch zwischen den beiden Armen c und d nicht. Das Therapieziel der DAS-Remission wurde in allen Armen gleich häufig erreicht, jedoch war hierzu eine initiale Methotrexat-Monotherapie (Arm a und b) nur bei 1/3 der Patienten ausreichend. Die Ergebnisse nach 4 Jahren unterschieden sich nicht deutlich von den 2-Jahres-Ergebnissen. Insgesamt erreichte jeder 5. Patient eine zumindest vorübergehende medikationsfreie Remission. Das Sicherheitsprofil der Behandlungsstrategien war vergleichbar. Unter Infliximab und Prednison fielen numerisch mehr schwere Infektionen auf, unter Infliximab numerisch mehr Hautkrebsfälle.</p>	<p>Die Autoren empfehlen eine DAS28-gesteuerte Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>
<p>Der primäre Endpunkt war Remission. Die Behandlung und Bewertung erfolgte offen, lediglich die radiologische Beurteilung erfolgte verblindet. Die Ergebnisse des ACR50 und des HAQ unterschieden sich nach 2 Jahren nicht zwischen den Gruppen, jedoch wurde unter Kombinationsbehandlung schneller klinische Besserung erreicht. Der radiologische Larsen-Score zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombinationsbehandlung. Das Sicherheitsprofil der Behandlungen war vergleichbar.</p>	<p>Die Autoren empfehlen aufgrund der vergleichbaren Verträglichkeit eine Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint bezogen auf den primären Endpunkt hoch.</p>
<p>Primärer Endpunkt war ein selbst definierter, nicht validierter Kombinationsendpunkt, der seitens seiner Komponenten mit dem DAS28 vergleichbar erscheint. Dieser Kombinationsendpunkt sowie DAS28 und HAQ unterschieden sich nach 56 Wochen nicht, jedoch wurde unter der Kombinationstherapie schneller eine Besserung erreicht. Der radiologische SHS nahm unter Kombinationstherapie signifikant weniger zu. Die Sulfasalazin-Monotherapie wurde von deutlich mehr Patienten abgebrochen, zumeist mangels Wirksamkeit.</p>	<p>Die Autoren empfehlen die Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>
<p>Es wurden zahlreiche primäre Endpunkte definiert, Basis der Fallzahlkalkulation war der HAQ. Die Behandlung und Bewertung erfolgte offen, lediglich die radiologische Beurteilung erfolgte verblindet. Nach 2 Jahren waren seitens des HAQ und des radiologischen modifizierten Sharp-Scores die Strategien b) und c) der Strategie a) statistisch überlegen. Strategie b) führte jedoch zu deutlich mehr Nebenwirkungen und dadurch bedingten Therapieabbrüchen.</p>	<p>Die Autoren empfehlen die Strategie c). Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint mit Ausnahme des radiologischen Endpunktes hoch.</p>
<p>Primärer Endpunkt war der DAS, welcher nach 18 Monaten unter der intensiven Behandlung statistisch signifikant stärker als unter Routinebehandlung fiel. Auch im ACR50, im HAQ, im SF12 und im radiologischen Sharp-Score wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet. Die Abbrecherzahlen unterschieden sich nicht wesentlich.</p>	<p>Die Autoren empfehlen die intensivierte Behandlung und errechnen aus Sicht des britischen Gesundheitssystems keine Zusatzkosten. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>

■ Tabelle (Fortsetzung)

Studie	Patienten	Intervention
MASCOT Capell 2007 (Capell 2007)	687 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (durchschnittliche Erkrankungsdauer 1,0 Jahre) ohne Vorbehandlung (mit Methotrexat oder Sulfasalazin)	Die Behandlung in der ersten Phase erfolgte offen mit Sulfasalazin. Bei 522 Patienten trat Therapieversagen ein ( $DAS \geq 2,4$ ), was Eintrittskriterium für die randomisierte Phase der Studie war. Es konnte davon 165 Patienten in drei verblindete Gruppen eingeteilt werden: a) Methotrexat+Sulfasalazin b) Sulfasalazin c) Methotrexat.
CARDERA Choy 2007 (Choy 2008)	476 Patienten mit früher RA, davon 14% mit DMARD-Vorbehandlung	Alle Patienten erhielten offen Methotrexat. Im 2x2-faktoriellen Design wurde verblindet a) step-down Prednisolon b) Cyclosporin A unter Placebokontrolle über 2 Jahre verglichen.
Ferracoli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 Patienten mit rheumatoider Arthritis (durchschnittliche Erkrankungsdauer 1,4 Jahre), die mindestens 4 Monate mit Antimalariamitteln, jedoch nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden	Die Patienten wurden auf drei Behandlungsarme randomisiert und begannen eine Monotherapie mit a) Methotrexat b) Cyclosporin A c) Sulfasalazin Bei Therapieversagen wurde nach einem Algorithmus als Kombination weiterbehandelt. Nach 6 Monaten durfte beliebig behandelt werden.
Marchesoni 2002 (Marchesoni 2002)	62 Patienten mit aktiver früher rheumatoider Arthritis ohne Vorbehandlung mit Cyclosporin A, Methotrexat oder Immunsuppressiva	Alle Patienten wurden zuerst 6 Monate offen mit Methotrexat und Cyclosporin A behandelt. Dann wurden auf a) Methotrexat b) Cyclosporin A randomisiert und der jeweils andere Kombinationspartner ausgeschlichen. Vor Beginn der randomisierten Phase brachen 13 Patienten die Studie ab.
Saunders 2008 (Saunders 2008)	96 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 12 Monaten ohne DMARD-Vorbehandlung außer Hydroxychloroquin	Die Patienten wurden auf 2 Arme randomisiert: a) step-up Therapie, Start mit Sulfasalazin b) Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin
Verstappen 2005 (Verstappen 2005)	562 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis	Die Patienten wurden auf 4 Arme randomisiert, wobei auf das 2. Medikament jeweils gewechselt wurde, wenn nach einem Jahr keine 50%ige klinische Verbesserung eingetreten war: a) Hydroxychloroquin gefolgt von Auranofin b) Natriumauriothiomalat gefolgt von Penicillamin c) Methotrexat gefolgt von Sulfasalazin d) NSAR gefolgt von DMARD (Studienarm vorzeitig geschlossen). Nach 2 Jahren durfte beliebig behandelt werden.

Ergebnisse	Kommentar
<p>Primärer Endpunkt war der DAS. Nach 18 Monaten hatte sich der DAS unter Kombinationsbehandlung statistisch signifikant gegenüber Monotherapie gebessert. Der ACR50, der HAQ und der radiologische Sharp Score zeigten dagegen keinen signifikanten Vorteil. Die Verträglichkeit war vergleichbar.</p>	<p>Die Autoren empfehlen die Kombinationsbehandlung. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>
<p>Im DAS28 zeigt die stratifizierte Analyse keine Überlegenheit von Prednisolon oder Cyclosporin A. Im SF36-PCS zeigte die stratifizierte Analyse keine Überlegenheit von Prednisolon oder Cyclosporin A, jedoch einen positiven Interaktionstest bei Trippeltherapie. Im HAQ zeigte die stratifizierte Analyse eine signifikante Überlegenheit von Prednisolon, jedoch nicht von Cyclosporin A mit positivem Interaktionstest bei Trippeltherapie. Im radiologischen Larsen-Score zeigten Prednisolon und Cyclosporin A signifikante Effekte ohne Interaktion. Insgesamt gab es unter Prednisolon nach geplanter Dosisreduktion einen gewissen rebound. Seitens der Verträglichkeit wurde eine NNH für Abbruch wegen Nebenwirkungen von 20 für Cyclosporin A, 14 für Prednisolon und 6 für die Trippeltherapie errechnet.</p>	<p>Die Autoren empfehlen die Dreifachkombination. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>
<p>Der primäre Endpunkt war der ACR50, der nach 3 Jahren unter Methotrexat und Cyclosporin A signifikant häufiger als unter Sulfasalazin erreicht wurde, wobei Methotrexat schneller wirkte. Die Behandlung erfolgte offen, die Endpunkterhebung verblindet. Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.</p>	<p>Die Autoren empfehlen eine mit Methotrexat beginnende step-up Therapie. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p>
<p>Endpunkte waren der DAS28, ACR50, HAQ und der radiologische Larsen-Score. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet. In der ersten Phase erreichten 60% der Patienten den ACR50. In der zweiten Phase erreichten nach 18 Monaten mehr Patienten unter Methotrexat den ACR50. Unter Methotrexat besserte sich der DAS28 statistisch signifikant. Der HAQ und der Larsen-Score unterschieden sich nicht signifikant. Die Verträglichkeit schien vergleichbar.</p>	<p>Die Autoren bevorzugen das step-down auf Methotrexat, sind jedoch eher kritisch, da insgesamt der radiologische Fortschritt nicht verhindert wurde. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p>
<p>Der primäre Endpunkt war der DAS28, der verblindet erhoben wurde. Nach einem Jahr gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im DAS28, ACR50, HAQ, SF12 oder im radiologischen Sharp-Score. Das Sicherheitsprofil erschien vergleichbar.</p>	<p>Die Autoren sehen bei gleich dichter Betreuung keinen Unterschied zwischen den Strategien. Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt niedrig.</p>
<p>Die Studie war nicht verblindet. Der Anteil an Patienten in Remission nach 4 Jahren unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Weitere Daten bezogen auf die ursprünglichen Gruppen sowie Sicherheitsdaten berichtet die Publikation nicht.</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial der Studie scheint insgesamt hoch.</p>

■ **Tabelle SR Andere Medikamente Kortikoide**

Referenz	Erkrankungen Gesamt- Patientenzahl/ Studienzahl	RA- Patientenzahl/ Studienzahl	eRA- Patientenzahl/ Studienzahl	Intervention	Kontrolle
Kirwan 2009 (Kirwan 2007)	RA	1421 Pat. 15 RCT	k. A. 9 RCT	Corticoide	alle
Gøtzsche 2005 (Gøtzsche 2004)	RA	462 Pat. 11 RCT	k. A.	Corticoide	Placebo, NSAR
Wallen 2009 (Wallen 2006)	RA	554 Pat. 5 RCT, 2 CCT	k. A.	intraartikuläre Corticoide, Splints	Placebo
Wienecke 2009 (Wienecke 2004)	RA	121 Pat. 4 CCT	k. A.	Paracetamol	NSAR
Furlan 2006 (Furlan 2006)	Nicht-Krebs- Schmerz  6019 Pat. 41 RCT	60 Pat. 2 RCT	k. A.	Opioide	Nicht-Opioide, Placebo

■ **Tabelle Übersicht SR Sicherheit COX2-Hemmer**

Referenz	P	P eRA	P Anzahl Studien*	I
Chen 2007 (Chen 2007)	alle	k.A.	25	COX2-Hemmer
Rostom 2007 (Rostom 2007)	OA/RA	k.A.	21	COX2-Hemmer
Scott 2007 (Scott 2007)	alle	k.A.	20	COX2-Hemmer
Chen 2006 (Chen 2006)	alle	k.A.	11	COX2-Hemmer
Hur 2006 (Hur 2006)	chron. Schmerz	k.A.	6	COX2-Hemmer
Singh 2006 (Singh 2006)	alle	k.A.	13	NSAR
Moore 2005 (Moore 2005)	RA/OA	k.A.	31	Celecoxib
Rostom 2005 (Rostom 2005)	RA/OA	k.A.	67	COX2-Hemmer, NSAR
Levi 2008 (Levy 2008)	RA	k.A.	17	-

\* Die Studienzahlen sind nur orientierend, da versucht wurde, Daten von nicht (mehr) zugelassenen Substanzen zu entfernen

	Endpunkte	Ergebniszusammenfassung	AMSTAR-Wertung	Kommentar
	Struktur Sicherheit	Als Ergänzung zur Standardtherapie verringern Glucocorticoide die Geschwindigkeit des Erosionsfortschritts wesentlich. Die Gabe von Glucocorticoiden erhöht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.	10/11	Cochrane
	Klinik Struktur Funktion, Sicherheit	Die intermittierende Verabreichung von niedrigen Dosen Prednisolon (max 15 mg/Tag) ist wirksam, selbst wenn andere Arzneien nicht anschlagen. Das Fraktur- und Infektionsrisiko ist erhöht.	9/11	Cochrane
	Klinik, Funktion, Sicherheit	Intraartikuläre Corticoidinjektionen verbessern die Funktion. Ruhigstellung nach der Injektion ist nützlich am Knie, jedoch riskant an den Handgelenken.	11/11	Cochrane
	Klinik, Funktion, Sicherheit, Präferenz	Wegen Mängeln der Studien bleibt unklar, welche Behandlung die wirksamere und sicherere Alternative darstellt. NSAR werden von Patienten und Behandlern bevorzugt.	10/10	Cochrane
	Klinik, Funktion, Sicherheit	Bzgl. Schmerz und Funktion sind sowohl schwache als auch starke Opiode. Placebo überlegen. Nur starke Opiode übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit als diese.	9/11	

	C	O	Studientypen	AMSTAR score
	NSAR, Placebo	MI	RCT	8/11
	NSAR, Placebo	GI	RCT	7/11
	NSAR, Placebo	GI, MI	RCT, Beobachtungsstudien, SR	9/11
	NSAR, Placebo	Cerebro-vask. Ereignisse	RCT	7/11
	NSAR+PPI	GI, MI, Wirksamkeit	RCT	3/10
	no NSAR	MI	Beobachtungsstudien	2/10
	NSAR, Placebo, COX2	GI, MI, Nephrotoxizität, Abbrecher	RCT	8/11
	Placebo	Hepatotoxizität	RCT	6/11
	-	MI, Schlaganfall	Beobachtungsstudien	6/11

■ Tabelle SR Nicht-Medikamentöse Verfahren

Referenz	Erkrankung Gesamt-Patientenzahl/ Studiennzahl	RA- Patientenzahl/ Studiennzahl	eRA- Patientenzahl/ Studiennzahl
Verhagen 2004 (Verhagen 2003)	RA	412 Pat. 7 RCT	k.A.
Steultjens 2005 (Steultjens 2005)	keine Einschränkung k.A. 14 SR	k.A. 3 SR (darin 27 RCT, 7 CCT, 16 Vorher-Nachher-Studien)	k.A.
Metsios 2008 (Metsios 2008)	RA	k.A. 40 Studien (keine Ein- schränkung)	k.A.
Neill 2006 (Neill 2006)	Fatigue-Pat. mit RA, MS, SLE  1702 Pat. 14 RCT, 19 quasi-experimen- telle Studien	238 Pat. 2 RCT, 6 quasi-experimen- telle Studien	k.A.
Martire 2005 (Martire 2005)	chronische Erkr. k.A. 12 RCT	k.A. 2 RCT	k.A.
Clark 2006 (Clark 2006)	RA	462 Pat. 5 RCT, 6 CCT	k.A.
Wessel 2004 (Wessel 2004)	RA	402 Pat. 9 CCT	k.A.
Martin 2004 (WCB Evidence Based Practice 2004)	versch. Erkr. k.A. k.A.	k.A. 2 RCT	k.A.
Hawke 2009 (Hawke 2008)	Fußschmerz 1332 Pat. 11 RCT	231 Pat. 3 RCT	k.A.
Farrow 2005 (Farrow 2005)	RA mit Fußkrankung	258 Pat. in 4 RCT 4 RCT, 28 andere Studien	k.A.
Mayoux Benhamou, 2007 (Mayoux Benhamou 2007)	RA	k.A.	k.A.
Hammond 2004 (Hammond 2004)	RA	k.A.	k.A.
Niedermann 2004 (Niedermann 2004)	RA	911 Pat. 11 RCT	77 Pat. 1 RCT
Riemsma 2003 (Riemsma 2003)	RA	k.A. 50 RCT	k.A.
Muggli 2002 (Muggli 2002)	RA	317 Pat. 2 RCT, 8 andere Studien	kein eRA

	<b>Intervention</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>Ergebniszusammenfassung</b>	<b>AMSTAR-Wertung</b>
	Balneotherapie	Klinik, Funktion, Struktur	Insgesamt ungenügende Evidenz, dass Balneotherapie wirkt, bzw. dass einzelne Therapievarianten anderen überlegen sind	9/10
	Ergotherapie	Klinik, Funktion	Ergotherapie verbessert die funktionalen Fähigkeiten.	4/10
	Bewegungstherapie	Klinik, Funktion	Verschiedene Bewegungsprogramme verbessern die funktionalen Fähigkeiten	6/10
	Nicht-pharmakologische Interventionen	Fatigue	Gering belastende Aerobic-Übungen bei Fatigue wirksam. Kein Wirksamkeitsnachweis für Verhaltenstherapie und Nahrungsergänzungsmittel	5/10
	Familienbeteiligung bei psychosozialen Interventionen	Klinik	Widersprüchliche Ergebnisse bei Patienten-Verhaltenstherapie vs. dyadischer Verhaltenstherapie	4/10
	Fuß-Orthesen	Klinik, Struktur	Eingeschränkte und widersprüchliche Evidenz	5/10
	Handübungen	Klinik, Funktion	Langzeittraining fördert die Kraft, jedoch inkonsistente Ergebnisse bzgl. der Bewegungsspanne	5/10
	Hydrotherapie	Klinik, Funktion, Sicherheit	Kein Wirksamkeitsbeleg, Hinweise auf unerwünschte Wirkungen	2/10
	individuelle Fußorthesen	Klinik, Funktion, Sicherheit	Individuell angefertigte Fußorthesen sind effektiv und sicher bei Hinterfußschmerz. Unklarer Nutzen bei metatarsophalangealem Gelenkschmerz	10/11
	Konservative und chirurgische Interventionen	Klinik, Funktion, Sicherheit	Nutzen für Orthesen und Spezialschuhe gesehen. Unzureichende Evidenz bei chirurgischen Interventionen	6/10
	Reconditioning	Klinik, Funktion, Sicherheit	Bettruhe schädlich. Dynamische Übungen und Aerobic nützlich.	2/10
	Rehabilitation	Klinik, Funktion	Nutzen für eine Vielzahl von Therapiemodalitäten gesehen bei unklarem Langzeitnutzen	1/10
	Schulung	Klinik, Funktion	Kurzfristiger Nutzen gezeigt, jedoch in höherqualitativen Studien weniger überzeugend. Kein Nachweis für Langzeitnutzen	6/10
	Schulung	Klinik, Funktion	Schulung wirkt kurzfristig in geringem Maße, Langzeitnutzen nicht belegt	11/11
	Splints/Orthesen	Klinik, Funktion	Insgesamt Nutzen gesehen	3/10

■ Tabelle SR Alternative Verfahren

Referenz	Erkrankungen Gesamt- Patientenzahl/ Studienzahl	RA- Patientenzahl/ Studienzahl	eRA- Patientenzahl/ Studienzahl	Intervention
Lee 2008 (Lee 2008)	RA	612 Pat. 8 RCT	k. A.	Akupunktur
Wang 2008 (Wang 2008)	RA	536 Pat. 8 RCT	k. A.	Akupunktur
Itoh 2007 (Itoh 2007)	Chronischer Schmerz  2292 Pat., 24 CCT, 34 Fallberichte	587 Pat. 5 CCT	k. A.	Akupunktur
Brosseau 2009 (Brosseau 2003)	RA	78 Pat. 3 RCT	kein eRA	TENS (conventional transcutaneous electrical nerve stimulation: C-TENS und acupuncture-like: AL-TENS)
Lee 2008 (Lee 2008)	Muskuloskeletaler Schmerz  475 Pat. 11 RCT	80 Pat. 1 RCT	k. A.	Bienengift-akupunktur (BVA)
Lee 2005 (Lee 2005)	RA, OA  242 Pat. 2 RCT, 3 UCT	112 Pat. 1 RCT, 2 UCT	k. A.	Bienengift-akupunktur (BVA)
Han 2009 (Han 2004)	RA	206 Pat. 3 RCT, 1 CCT	k. A.	Tai chi
Lee 2007 (Lee 2007)	RA	114 Pat. 2 RCT, 3 CCT	k. A.	Tai chi
Falkenbach 2005 (Falkenbach 2005)	Rheumatische Erkrankungen  338 Pat. 5 RCT	60 Pat. 1 RCT	k. A.	Radon
Park 2005 (Park 2005)	RA	475 Pat. 7 RCT	k. A.	Ayurveda
Weiner 2004 (Weiner 2004)	Muskuloskeletaler Schmerz:  Heilpflanzen: 678 Pat. 12 RCT  Homöopathie: 798 Pat 2 SR, (darin 10 RCT)	Heilpflanzen: 206 Pat. 5 RCT  Homöopathie: k.A. 3 RCT	Heilpflanzen: keine eRA  Homöopathie k. A.	Alternativmedizin:  Heilpflanzen  Homöopathie

	Kontrolle	Endpunkte	Ergebniszusammenfassung	AMSTAR-Wertung
	Placebo	Klinik	Keine Evidenz für Nutznachweis.	10/11
	Placebo, div.	Klinik, Funktion	Signifikanter Nutzen nur hinsichtlich Schmerz und nicht in allen Studien	7/10
	intravenöse Medikation	Klinik, Funktion	Durch geringe Studienqualität stark eingeschränkte Evidenz für Nutzen ggü. Nichtbehandlung.	5/10
	Placebo, TENS	Klinik	Widersprüchliche Wirkung von TENS auf den Endpunkt Schmerz	8/11
	Kochsalzlösung	Klinik Funktion	Durch geringe Studienzahl (n=1) stark eingeschränkte Evidenz zu Gunsten der Wirksamkeit von Bienengiftakupunktur zur Behandlung von RA.	9/11
	Kochsalzlösung	Klinik Funktion	Durch geringe Studienzahl stark eingeschränkte Evidenz zu Gunsten der Wirksamkeit von Bienengiftakupunktur zur Behandlung von RA	7/10
	Nicht-Behandlung	Klinik, Funktion, Sicherheit	Keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Ergebnisse bzgl. der meisten Krankheitsaktivität-Endpunkte. Verbesserte Beweglichkeit.	9/11
	Aktivität, Ernährungsberatung	Klinik, Funktion	Insgesamt ungenügende Evidenzlage bei schlechter Studienqualität	8/10
	Andere Interventionen	Klinik, Funktion	In einem RCT positiver, verzögerter Effekt nachgewiesen.	6/11
	andere ayurvedische Medikation, Placebo	Klinik, Funktion	Keine ausreichende Evidenz für Nutznachweis ayurvedischer Behandlung.	8/10
	Placebo	Klinik, Funktion	Heilpflanzen: Unzureichende Datenlage.	0/10
	Placebo, konventionelle Medikation	k. A.	Homöopathie: Hinweise auf Überlegenheit homöopathischer Arzneien ggb. Placebo..	

## **Anhang 8**

---

### **Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)**

---

<http://dgrh.de/therapieueberwachung.html>

## Anhang 9

---

### Abkürzungsverzeichnis:

---

ACPA	anti-citrullinierte Peptid-Ak
Ak	Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclische citrullinierte Petide
CRP	c-reaktives Protein
eRA	frühe (early) RA
EULAR	European League against rheumatism
IgM	Immunglobulin M
MCV	mutiertes citrulliniertes Vimentin
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds-Ratio
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
Sa	Patientennamenkürzel
uA	undifferenzierte Arthritis