

Aus der Medizinischen Klinik mit  
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analyse internationaler Leitlinien hinsichtlich  
der Rolle systemischer Glukokortikoide  
in der medikamentösen Behandlung  
der rheumatoiden Arthritis**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yannick Palmowski  
aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract (English)</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract (deutsch)</b> .....	<b>2</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung</b> .....	<b>4</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List</b> .....	<b>6</b>
Sortiert nach Journal Impact Factor .....	6
Sortiert nach 5-Year Impact Factor .....	8
<b>Publikation</b> .....	<b>10</b>
Introduction .....	10
Material and Methods.....	11
Search strategy .....	11
Eligibility criteria.....	11
Quality appraisal.....	11
Data extraction .....	11
Results .....	11
Search results.....	11
Characteristics of included guidelines .....	12
AGREE II ratings .....	12
Recommendations for the glucocorticoid treatment of RA.....	13
Dosing and administration .....	13
Tapering and duration .....	14
Patient-specific factors .....	14
Open research questions .....	14
Discussion.....	15
References.....	16
<b>Appendix</b> .....	<b>18</b>
Supplementary Appendix A: Search strategy (incl. Appendix B).....	18
General information on included guidelines .....	22
Supplementary Appendix C: AGREE II.....	26
Recommendations for the use of glucocorticoids in RA.....	29
Research agenda.....	48
References.....	51

<b>Lebenslauf</b> .....	<b>62</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>64</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>65</b>

## **Abstract (English)**

**Objective.** The aim of this review is to assess the current role of systemic glucocorticoids (GCs) in the management of rheumatoid arthritis (RA), to evaluate the quality of current RA guidelines as well as the appropriateness of GC specific recommendations and to identify open questions that need to be covered by future guidelines and research projects.

**Methods.** We conducted a systematic literature search in the medical databases PubMed Medline, Ovid EMBASE and Cochrane Library for guidelines and consensus statements on the pharmacological treatment of RA, complemented by an extensive hand search for grey literature. All retrieved articles were subjected to a thorough quality appraisal using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II tool, a state-of-the-art tool for the evaluation of clinical guidelines, and those of insufficient quality were excluded from further analysis. Subsequently, the remaining articles were scrutinized for all relevant information concerning the use of GC, including the provided indications for GC therapy, treatment parameters and points mentioned to be still lacking sufficient evidence.

**Results.** There is general consent that glucocorticoids constitute an appropriate option for the management of RA, in particular if given at low dosages and for a short duration. However, many guidelines fail to provide clear and unambiguous recommendations for the use of GCs in RA as exact dosages and treatment durations are predominantly not specified and existing nomenclature is not used uniformly. Several important aspects of GC therapy, like patient-specific factors (e.g. age, sex, comorbidities), timing of GC administration (morning or evening) or the exact substance to be used (e.g. conventional or modified-release prednisone) are hardly addressed or not even considered by any of the examined articles. Half of the guidelines describe a lack of reliable and detailed evidence, mainly concerning long-term benefit and safety, optimal tapering strategy and optimal duration of GC therapy. The quality appraisal using AGREE II revealed flaws in many articles, concerning GC-specific recommendations as well as guideline quality in general.

**Conclusion.** Recommendations for the use of GCs in RA are in need of decisive improvements. Several aspects which have been neglected to date must be considered, existing nomenclature should be used uniformly and clear recommendations regarding duration, dosage and tapering of GC therapy are necessary. To facilitate this, further studies concerning numerous still unanswered questions are urgently required.

## **Abstract (deutsch)**

**Ziel.** Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuelle Rolle systemischer Glukokortikoide (GC) in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zu evaluieren, die Qualität aktueller RA Leitlinien im Allgemeinen sowie der glukokortikoidspezifischen Empfehlungen im Speziellen zu bewerten und hieraus offene Fragen für zukünftige Leitlinien und Forschungsprojekte abzuleiten.

**Methoden.** Es wurde eine systematische Suche nach Leitlinien zur medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis in den medizinischen Datenbanken PubMed Medline, Ovid EMBASE und Cochrane Library durchgeführt, ergänzt durch eine umfassende Handsuche nach grauer Literatur. Alle so erhaltenen Artikel wurden einer gründlichen Qualitätsbewertung mittels des Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II Tools unterzogen, einem state-of-the-art Werkzeug zur Qualitätsbewertung klinischer Leitlinien. Artikel von unzureichender Qualität wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Artikel wurden auf alle relevanten Informationen bezüglich der Anwendung von Glukokortikoiden untersucht, einschließlich der jeweils angeführten Indikationen für eine Glukokortikoidtherapie, der Behandlungsparameter sowie der Punkte, für die ein Mangel an ausreichender Evidenz beschrieben wird.

**Ergebnisse.** Alle eingeschlossenen Leitlinien bewerten Glukokortikoide als angemessene Option für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, insbesondere bei geringer Dosis und kurzer Behandlungsdauer. Viele Empfehlungen versäumen es jedoch, klare und eindeutige Empfehlungen für die Anwendung von Glukokortikoiden bei der RA zu geben: eine exakte Dosis oder Behandlungsdauer wird häufig nicht spezifiziert und die existierende Nomenklatur nicht einheitlich verwendet. Zahlreiche wichtige Aspekte der Glukokortikoidtherapie wie patientenspezifische Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen), Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe (morgens oder abends) oder die genau zu verwendende Substanz (z.B. konventionelles Prednisolon oder solches mit verzögerter Freisetzung) werden kaum adressiert oder überhaupt nicht berücksichtigt. Die Hälfte der Leitlinien beklagt einen Mangel an verlässlicher und detaillierter Evidenz, hauptsächlich bezüglich der langfristigen Sicherheit bzw. des langfristigen Nutzens, der optimalen Ausschleichstrategie sowie der optimalen Therapiedauer. Die Qualitätsbewertung mittels AGREE II offenbarte Mängel in

zahlreichen Artikeln, sowohl hinsichtlich der glukortikoidspezifischen Empfehlungen, als auch hinsichtlich der generellen Qualität der Leitlinien.

**Fazit.** Sowohl RA Leitlinien im Allgemeinen als auch die glukokortikoidspezifischen Empfehlungen im Speziellen weisen aktuell entscheidenden Verbesserungsbedarf auf. Hierzu bedarf es der Berücksichtigung zahlreicher bisher nahezu vollkommen vernachlässigter Aspekte, einer einheitlichen Verwendung der existierenden Nomenklatur sowie klarer Empfehlungen zu Dauer, Dosierung und Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie. Um dies zu ermöglichen sind weitere Studien zu den zahlreichen noch nicht abschließend geklärten Fragen dringend notwendig.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Yannick Palmowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse internationaler Leitlinien hinsichtlich der Rolle systemischer Glukokortikoide in der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Yannick Palmowski, Thomas Buttgerit, Christian Dejaco, Johannes W. Bijlsma, Eric L. Matteson, Marieke Voshaar, Maarten Boers, Frank Buttgerit. “Official View” on Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review of International Guidelines and Consensus Statements. Arthritis Care & Research. 2017.

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

Das Thema wurde von Prof. Dr. Frank Buttgerit unter dem Titel „Systematische Auswertung existierender nationaler und internationaler Empfehlungen (guidelines and recommendations) zur Rolle von Glucocorticoiden bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis unter besonderer Beachtung des älteren Patienten“ zur Bearbeitung überlassen.

Unter methodischer Anleitung durch Prof. Dr. Christian Dejaco habe ich selbstständig eine systematische Suchstrategie zum Ausfindigmachen der relevanten Publikationen entwickelt. Dies beinhaltete die Auswahl der Datenbanken, das Formulieren der jeweiligen Suchbegriffe, das Definieren der Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Gestalten und Durchführen einer systematischen Handsuche nach grauer Literatur. Anschließend habe ich einen Arbeitsablauf für die effiziente Durchsicht der primären Suchergebnisse etabliert und alle primären Suchergebnisse auf das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht, zunächst nach Titel und Abstract sowie ggf. unter Berücksichtigung des Volltextes. Die verbleibenden Artikel habe ich mit denen aus der unabhängigen Durchsicht des zweiten Reviewers, Dr. Thomas Buttgerit, verglichen, die dieser ebenfalls nach dem von mir erarbeiteten Ablauf durchgeführt hat. Im Anschluss daran habe ich nach einer für diese Arbeit adäquaten Methode zur Qualitätsbewertung der gefundenen Leitlinien recherchiert und diese mit dem AGREE II Tool für alle primär eingeschlossenen Artikel durchgeführt. Die nach Ausschluss der qualitativ ungenügenden Artikel verbleibenden Leitlinien habe ich systematisch analysiert und ausgewertet. Den hierzu von Prof. Buttgerit zur Verfügung gestellten Tabellenentwurf habe ich mit eigenen Ideen umfangreich überarbeitet, erweitert und um zahlreiche weitere Auswertungstabellen ergänzt. Im Anschluss an die Analyse und Auswertung der Leitlinien habe ich zunächst einen ersten Entwurf für das Manuskript, einschließlich der Grafiken und Tabellen, angefertigt und in mehreren Runden gemäß den Anmerkungen und Änderungsvorschlägen der Ko-Autoren sowie der Gutachter bis hin zum finalen Artikel überarbeitet.

Unterschrift des Doktoranden

---

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By:

**Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI **Selected**

**Categories: 'RHEUMATOLOGY'** Selected Category Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 30 Journals**

**sortiert nach Journal Impact Factor**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	5-Year Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	39,185	12.811	10.700	0.083920
2	Nature Reviews Rheumatology	5,316	12.188	12.192	0.020550
3	Arthritis & Rheumatology	5,357	6.918	6.958	0.025720
4	RHEUMATOLOGY	17,249	4.818	4.766	0.033220
5	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	13,462	4.742	5.070	0.025770
6	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	4,700	4.498	4.490	0.009620
7	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,317	4.475	4.531	0.010090
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	13,730	4.121	4.537	0.033060
9	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,066	3.581	4.095	0.005230
10	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	1,824	3.341	2.725	0.002880
11	JOINT BONE SPINE	3,234	3.329	3.052	0.006830
12	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	13,414	3.319	4.862	0.030120
13	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,091	3.150	3.293	0.025990
14	Current Rheumatology Reports	2,042	2.865	2.899	0.005710
15	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	2,903	2.667	2.533	0.004870
16	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	7,111	2.634	2.357	0.011760
17	International Journal of Rheumatic Diseases	1,416	2.624	2.499	0.004470
18	LUPUS	6,259	2.454	2.473	0.010270
19	CLINICAL RHEUMATOLOGY	6,347	2.365	2.153	0.012420
20	Pediatric Rheumatology	703	2.283	2.328	0.002310

21	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,292	1.824	1.670	0.012320
22	Modern Rheumatology	2,235	1.818	1.940	0.006020
23	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	7,100	1.739	2.268	0.019470
24	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,521	1.322	1.494	0.003270
25	Revista Brasileira De Reumatologia	653	1.000	1.177	0.001360
26	Acta Reumatologica Portuguesa	326	0.929	0.956	0.000680
27	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	640	0.716	0.549	0.000690
28	Archives of Rheumatology	39	0.312	0.339	0.000080
28	JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN	268	0.312	0.373	0.000260
30	AKTUELLERHEUMATOLOGIE	44	0.134	0.081	0.000030

Copyright © 2017 Thomson Reuters

Journal Data Filtered By:  
**Selected JCR Year: 2016 Selected Editions: SCIE,SSCI Selected**  
**Categories: 'RHEUMATOLOGY' Selected Category Scheme: WoS**  
**Gesamtanzahl: 30 Journals**  
**sortiert nach 5-Year Impact Factor**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	5-Year Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	5,316	12.188	12.192	0.020550
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	39,185	12.811	10.700	0.083920
3	Arthritis & Rheumatology	5,357	6.918	6.958	0.025720
4	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	13,462	4.742	5.070	0.025770
5	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	13,414	3.319	4.862	0.030120
6	RHEUMATOLOGY	17,249	4.818	4.766	0.033220
7	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	13,730	4.121	4.537	0.033060
8	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,317	4.475	4.531	0.010090
9	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	4,700	4.498	4.490	0.009620
10	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,066	3.581	4.095	0.005230
11	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,091	3.150	3.293	0.025990
12	JOINT BONES PINE	3,234	3.329	3.052	0.006830
13	Current Rheumatology Reports	2,042	2.865	2.899	0.005710
14	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	1,824	3.341	2.725	0.002880
15	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	2,903	2.667	2.533	0.004870
16	International Journal of Rheumatic Diseases	1,416	2.624	2.499	0.004470
17	LUPUS	6,259	2.454	2.473	0.010270
18	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	7,111	2.634	2.357	0.011760
19	Pediatric Rheumatology	703	2.283	2.328	0.002310

20	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	7,100	1.739	2.268	0.019470
21	CLINICAL RHEUMATOLOGY	6,347	2.365	2.153	0.012420
22	Modern Rheumatology	2,235	1.818	1.940	0.006020
23	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,292	1.824	1.670	0.012320
24	JCR- JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,521	1.322	1.494	0.003270
25	Revista Brasileira De Reumatologia	653	1.000	1.177	0.001360
26	Acta Reumatologica Portuguesa	326	0.929	0.956	0.000680
27	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	640	0.716	0.549	0.000690
28	JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN	268	0.312	0.373	0.000260
29	Archives of Rheumatology	39	0.312	0.339	0.000080
30	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	44	0.134	0.081	0.000030

Copyright © 2017 Thomson Reuters

## Publikation

Yannick Palmowski, Thomas Buttgereit, Christian Dejaco, Johannes W. Bijlsma, Eric L. Matteson, Marieke Voshaar, Maarten Boers, Frank Buttgereit. "Official View" on Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review of International Guidelines and Consensus Statements. Arthritis Care & Research. 2017.

<https://doi.org/10.1002/acr.23185>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste**

Yannick Palmowski, Thomas Buttgereit, Frank Buttgereit. Low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: blurring the line between therapeutic dose and substitution therapy? *Arthritis Care & Research*. 2017.

Yannick Palmowski, Thomas Buttgereit, Christian Dejaco, Johannes W. Bijlsma, Eric L. Matteson, Marieke Voshaar, Maarten Boers, Frank Buttgereit. "Official View" on Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review of International Guidelines and Consensus Statements. *Arthritis Care & Research*. 2017.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Buttgereit - nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern vor allem auch für die von Beginn an vertrauensvolle Zusammenarbeit und die beständige, stets verlässliche Unterstützung, die eine unschätzbare Hilfe und zugleich wertvolle Motivation war.

Prof. Dr. Bernd Dörken danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen durch die langjährige Förderung im Rahmen des Deutschlandstipendiums, die nicht nur während der Arbeit an dieser Dissertation ein wertvoller Rückhalt war, sondern mir auch während des gesamten Studiums so viele Möglichkeiten eröffnet hat.